

**LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS VULVAE
BEI FRAUEN MIT
PLATTENEPITHELKARZINOM DER VULVA**

**EIN BEITRAG ZUR DISKUSSION DER BEDEUTUNG DES
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS VULVAE**

Friederike Haug



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik Großhadern
der Universität München
Vorstand Prof. Dr. H. Hepp

**LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS VULVAE
BEI FRAUEN MIT
PLATTENEPITHELKARZINOM DER VULVA**

**EIN BEITRAG ZUR DISKUSSION DER BEDEUTUNG DES
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS VULVAE**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades
der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Friederike Haug
aus Kirchheim

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hepp

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Ruig

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. G. Stein

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. November 1986

Herrn Professor Dr. K. Richter danke ich für die Überlassung des
Themas, Herrn Professor Dr. H. Hepp als dessen Nachfolger im Direktorat
der Frauenklinik Großhadern für die Übernahme des Referates.

Besonders zu danken habe ich Herrn Dr. G. Stein für die freundliche und
ausgiebige Betreuung während der Arbeit.

Ebenfalls mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. K. Remberger
und Herrn Dr. J. Müller-Höcker vom Pathologischen Institut der
Universität München für ihre freundliche Beratung und für die
histologische Untersuchung der Präparate.

Außerdem danke ich Frau G. Schubert-Fritschle vom Tumorzentrum für ihre
statistische Beratung.

Inhaltsverzeichnis

I	EINLEITUNG	S. 5
II	FRAGESTELLUNG	S. 8
III	BEOBACHTUNGSGUT UND METHODEN	S. 9
3. 1)	Krankengut	S. 9
3. 1. 1)	Altersverteilung	S. 11
3. 1. 2)	prätherapeutische Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation	S. 14
3. 1. 3)	Differenzierungsgrad des Karzinoms und Zusammenhang des Differenzierungsgrades mit der Tumorausdehnung	S. 16
3. 1. 4)	Therapie	S. 17
3. 2)	Vorgehen bei der Erhebung der Daten	S. 21
3. 2. 1)	klinische Untersuchung	S. 21
3. 2. 2)	histologische Untersuchung	S. 24
3. 3)	Auswertung der gewonnenen Daten	S. 26

4. 1) klinische Ergebnisse	S. 29
4. 1. 1) klinischer Befund an der Vulva vor Beginn der Therapie	S. 29
4. 1. 1. 1) Lokalisation des Karzinoms	S. 29
4. 1. 1. 2) Beschreibung der übrigen Vulva	S. 31
4. 1. 2) anamnestische Angaben	S. 33
4. 1. 2. 1) Anlaß zur Entdeckung des Karzinoms	S. 33
4. 1. 2. 2) Art und Dauer der Symptome	S. 33
4. 2) histologische Ergebnisse	S. 40
4. 2. 1) Häufigkeit des Lichen sclerosus et atrophicus	S. 40
4. 2. 2) Zusammenhang zwischen dem klinischen Bild an der Vulva und dem histologischen Nachweis von Lichen sclerosus et atrophicus	S. 41
4. 2. 3) Nachweis von Lichen sclerosus et atrophicus in Bezug zu der Lokalisation des Karzinoms	S. 44
4. 2. 4) Häufigkeit von Dysplasien	S. 46
4. 2. 4. 1) Häufigkeit von Dysplasien bei Lichen sclerosus et atrophicus am Karzinomrand und bei Lichen sclerosus et atrophicus in Vulvahaut abseits vom Karzinom	S. 46
4. 2. 5) Häufigkeit des Nachweises eines Lichen sclerosus et atrophicus bei den Frauen, von denen Präparate vom Karzinomrand und von Vul- vahaut abseits vom Karzinom für die histologi- sche Untersuchung zur Verfügung standen	S. 50

4. 2. 5. 1) Ort des Lichen sclerosus et atrophicus in Bezug auf das Karzinom	S. 50
4. 3) Dauer von Jucken und Brennen im Vulvabereich bei Frauen mit histologisch nachgewiesenem Lichen sclerosus et atrophicus	S. 52
V DISKUSSION	S. 53
5. 1) Häufigkeit des Lichen sclerosus et atrophicus bei Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva	S. 53
5. 2) Symptome	S. 58
5. 2. 1) Häufigkeit und Dauer von Jucken und Brennen im Vulvabereich	S. 58
5. 2. 2) Anlaß zur Diagnose des Karzinoms und Zeitraum zwischen dem Beginn von Symptomen und der Diagnose des Karzinoms	S. 60
5. 3) Histologische Untersuchungen zur Frage nach der Entstehung des Karzinoms auf dem Boden des Lichen sclerosus et atrophicus	S. 63
5. 4) Aussagen prospektiver Studien	S. 67

5. 5) praktische Folgerungen	S. 74
5. 5. 1) Vorgehen bei Patientinnen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus	S. 74
5. 5. 2) Zur Früherkennung des Vulvakarzinoms allge- mein	S. 76
 VI ZUSAMMENFASSUNG	 S. 78
 Anhang	 S. 79
 Literaturverzeichnis	 S. 85

I EINLEITUNG

Der Lichen sclerosus et atrophicus am äußeren Genitale ist eine chronische Erkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft und deren Altersgipfel zwischen fünfzig und siebenzig Jahren liegt (2; 27). Er wird aber auch bei Kindern gefunden (11; 15; 47; 54; 55).

Während der Lichen sclerosus et atrophicus klinisch oft nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden kann, ist das histologische Bild typisch:

Es besteht ein dreizonaler Aufbau (15) mit meist atrophischer, eventuell aber auch hypertrophischer Epidermis mit Hyper-, Ortho-, Parakeratose, mit homogener, hyalinisierter subepidermaler Zone als pathognomonischem Zeichen (27) und mit einer vorwiegend aus Lymphozyten bestehenden Infiltratzone im mittleren Abschnitt des Corium (siehe Bild 1 im Anhang).

Klinisch finden sich polygonale flache weißliche Papeln mit komedoartig erscheinenden Hyperkeratosen im Follikelbereich, die verschmelzen. Die betroffenen Hautpartien wirken weißlich pergamentpapierartig, eventuell unterbrochen von Erosionen. Der Farbverlust rührt von einer Verringerung der melaninhaltigen Zellen und von der Hyperkeratose her (27). Es kann zur atrophischen Schrumpfung der Haut an den kleinen Labien, der Innenseite der großen Labien, dem Frenulum und Präputium clitoridis

und zur Einengung des Introitus kommen, einem Erscheinungsbild, wie es 1885 von BREISKY als "Kraurosis vulvae" beschrieben wurde (4).

Die Hauptsymptome sind Jucken und Brennen (15; 18; 23; 27; 35; 51) und Dyspareunie.

Das Krankheitsbild Lichen sclerosus et atrophicus wurde in der Vergangenheit unter vielen verschiedenen Begriffen eingeordnet wie "Leukoplakie", "leukoplakische Vulvitis", "Kraurosis vulvae", "primäre Atrophie", "atrophische Vulvitis".

1961 schlugen JEFFCOATE u. WOODCOCK vor, statt aller dieser Begriffe und auch statt "Lichen sclerosus et atrophicus" den Begriff "chronische epitheliale Dystrophie" zu verwenden (29). 1976 empfahl die ISSVD (International Society for the Study of Vulvar Disease) in Anlehnung an Untersuchungen von KAUFMAN u. GARDNER eine Unterteilung des Begriffes "Vulvadystrophie" nach histologischen Kriterien in "hyperplastische Dystrophie", in "Lichen sclerosus" ohne Hyperplasien und in Lichen sclerosus mit Foci epithelialer Hyperplasie als "gemischte Dystrophie" (24; 33).

SANCHEZ et al. schlugen 1982 eine neue Nomenklatur vor mit Abschaffung des Begriffes "Dystrophie" und Einführung eines vierten Punktes "benigne Dermatosen" (50).

Die Ätiologie des Lichen sclerosus et atrophicus ist bisher nicht geklärt.

Neuere Untersuchungen weisen auf Zusammenhänge mit Autoimmunmechanismen hin (6; 16).

Zusammenhänge mit dem HLA-System und genetische Aspekte werden diskutiert (10; 11; 17; 20; 34).

GODEAU et al. isolierten aus Fibroblasten von menschlicher Vulvahaut eine Protease, die zum Abbau elastischer Fasern führt, und sie postulierten einen Zusammenhang zwischen dieser Protease und dem Verschwinden elastischer Fasern bei Lichen sclerosus et atrophicus (13).

FRIEDRICH u. KALRA entdeckten bei Frauen mit Lichen sclerosus et atrophicus vulvae erniedrigte Serumspiegel von Dihydrotestosteron, die sich nach lokaler Therapie mit Testosteronpropionat normalisierten (12) und meinen, daß eventuell eine abnorme Aktivität der 5 α -Reduktase für den Lichen sclerosus et atrophicus verantwortlich sein könnte.

Ebenfalls nicht ganz geklärt ist die Frage nach einer Karzinomentwicklung bei Frauen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus. Gerade beim Vulvakarzinom ist es besonders wichtig, Risikogruppen zu kennen, um die meist älteren Frauen zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen zu motivieren.

Noch wichtiger scheint jedoch die Aufklärung und Motivierung praktischer Ärzte, an die sich die Patientin mit entsprechenden Beschwerden meist wendet, eine Untersuchung der Vulva vorzunehmen oder eine Untersuchung beim Dermatologen oder Gynäkologen zu veranlassen.

II FRAGESTELLUNG

Wenn der Lichen sclerosus et atrophicus vulvae als prädisponierender Faktor für die Karzinomentstehung von Bedeutung ist, dann sollten sich in einem Kollektiv von Frauen mit Vulvakarzinom einerseits Hinweise auf ein dem Karzinom zeitlich vorausgehendes Auftreten eines Lichen sclerosus et atrophicus finden lassen; andererseits wäre zu erwarten, daß sich ein Lichen sclerosus et atrophicus als chronisches Krankheitsbild auch noch gleichzeitig neben dem Karzinom nachweisen läßt und eventuell sogar histologische Anzeichen für eine Entstehung des Karzinoms in den an Lichen sclerosus et atrophicus erkrankten Arealen gefunden werden können.

Die hier vorgelegte Arbeit untersucht in einem Zeitraum von zehn Jahren zur Therapie aufgenommene Patientinnen mit Vulvakarzinom unter diesem Aspekt.

Im Vergleich mit der Literatur sollen Zusammenhänge zwischen Lichen sclerosus et atrophicus vulvae und Vulvakarzinom diskutiert werden, wobei der Schwerpunkt auf für die Praxis von Vorsorgeuntersuchung und Klinik wichtige Befunde gelegt werden soll.

III. BEOBSACHTUNGSGUT UND METHODEN

3. 1. Krankengut

Die Untersuchung geht von 93 Patientinnen aus, die in den Jahren 1973 bis 1982 an der Frauenklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München wegen eines histologisch nachgewiesenen Plattenepithelkarzinoms der Vulva als Primärtumor und erstem bekannten Tumor im Genitalbereich zur Behandlung aufgenommen worden waren.

Tabelle 1 zeigt die Verteilung über die Jahre dieses Zeitraums.

Tabelle 1: Häufigkeit der Diagnose eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Vulva für die einzelnen Jahre:

Jahr	Anzahl der Diagnosen	
	absolut	in Prozent
1973	10	11
1974	5	5
1975	7	8
1976	6	6
1977	9	10
1978	21	23
1979	7	8
1980	6	6
1981	10	11
1982	12	13
Summe	93	100

(Differenzen in der Summe ergeben sich durch Rundung)

3. 1. 1) Altersverteilung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war die jüngste Patientin 28 Jahre, die älteste 85 Jahre alt.

Der Altersmedian lag bei 71 Jahren.

76 der Patientinnen (82%) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 65 Jahre und älter.

(siehe die Tabellen 2 und 3 und die Abbildung 1)

Tabelle 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose (Gesamtkollektiv)

Alter	Zahl der Patientinnen		kumulierte Häufigkeit
	absolut	in Prozent	
0 - unter 5 Jahre	0	0	0
5 - unt. 10 Jahre	0	0	0
10 - unt. 15 Jahre	0	0	0
15 - unt. 20 Jahre	0	0	0
20 - unt. 25 Jahre	0	0	0
25 - unt. 30 Jahre	1	1	1
30 - unt. 35 Jahre	0	0	1
35 - unt. 40 Jahre	0	0	1
40 - unt. 45 Jahre	4	4	5
45 - unt. 50 Jahre	0	0	5
50 - unt. 55 Jahre	3	3	9
55 - unt. 60 Jahre	3	3	12
60 - unt. 65 Jahre	6	6	18
65 - unt. 70 Jahre	23	25	43
70 - unt. 75 Jahre	18	19	62
75 - unt. 80 Jahre	27	29	91
80 - unt. 85 Jahre	5	5	97
85 - unt. 90 Jahre	3	3	100,0
Summe	93	100	

(Differenzen in der Summe

ergeben sich durch Rundung)

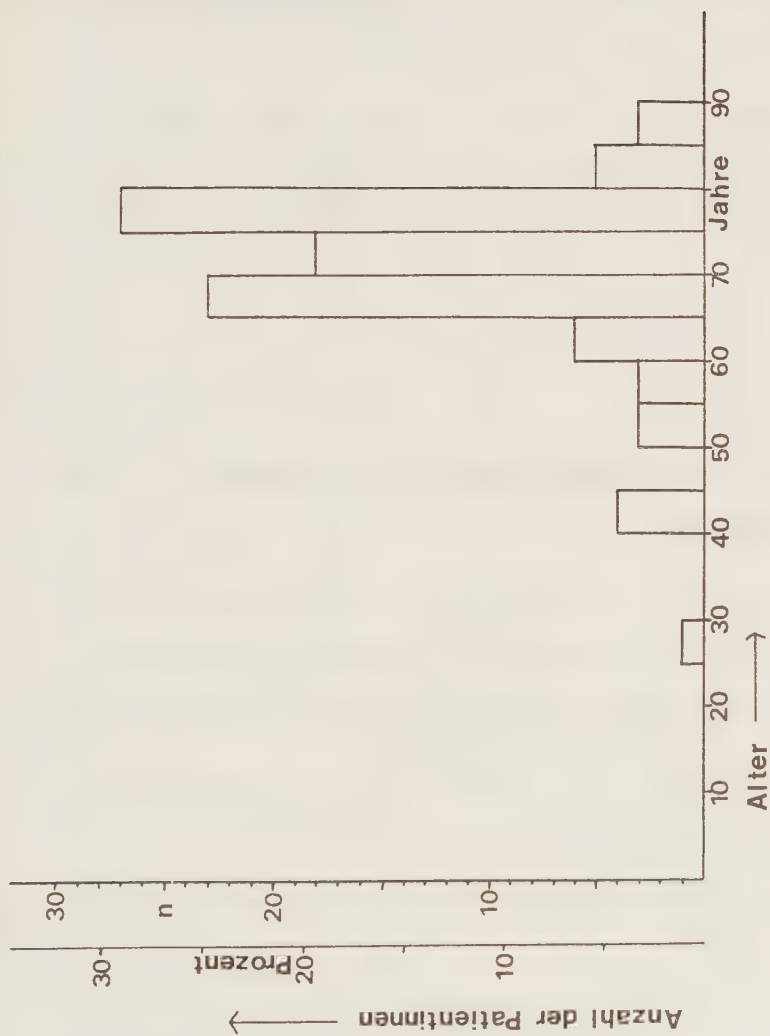


Abbildung 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose (Gesamtkollektiv)

Tabelle 3: Perzentile bei der Altersverteilung der Patientinnen zum
Zeitpunkt der Diagnose (Gesamtkollektiv)

Perzentile	p 10	p 25	p 50	p 75	p 90
Altersgrenze	57 Jahre	67 Jahre	71 Jahre	77 Jahre	79 Jahre

3. 1. 2) prätherapeutische Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation

Bei 22 der Frauen (24%) maß der Tumor in seiner größten Ausdehnung zwei Zentimeter oder weniger und war demnach als T1 einzuordnen.

Für 40 der Karzinome (43%) war der Primärtumor als T2, für 28 (30%) als T3 und für 3 (3%) als T4 einzuordnen.

Bei 87 Patientinnen waren Aufzeichnungen über den Lymphknotenstatus vorhanden (siehe Tabelle 4).

Fernmetastasen wurden nur bei einer Patientin mit dem Stadium T2 N2 nachgewiesen.

Tabelle 4: Verteilung der Lymphknotenbefunde auf die einzelnen
Tumorgrößen (Gesamtkollektiv)

Stadium			Zahl der Patientinnen			Stadium			Zahl der Patientinnen		
T	N		absolut	in Prozent*		T	N		absolut	in Prozent*	
T1	N0		18		86	T3	N0		9		35
T1	N1		1		5	T3	N1		4		15
T1	N2		2		10	T3	N2		12		46
T1	N3		0		0	T3	N3		1		4
T1	Nx		1		-	T3	Nx		2		-
T2	N0		24		65	T4	N0		0		-
T2	N1		3		8	T4	N1		0		-
T2	N2		9		24	T4	N2		0		-
T2	N3		1		3	T4	N3		3		-
T2	Nx		3		-	T4	Nx		0		-

* jeweils bezogen auf alle Patientinnen mit derselben Tumorgröße, für
die Angaben für N vorhanden waren

Nx: keine Angabe für N

3. 1. 3) Differenzierungsgrad des Karzinoms und Zusammenhang des Differenzierungsgrades mit der Tumorausdehnung

Bei 89 Patientinnen lagen Angaben zum Differenzierungsgrad des Karzinoms vor. 46 der Karzinome (52%) wurden als gut differenziert (G1) eingeordnet, 29 (33%) waren wechselnd oder überwiegend gering differenziert (G2), und 14 (16%) waren vorwiegend solide oder völlig undifferenziert (G3).

Der Zusammenhang der Tumorausdehnung mit dem Reifegrad des Karzinoms sah so aus, daß von den Karzinomen mit T1 drei Viertel den Differenzierungsgrad G1 aufwiesen, während es von den Karzinomen mit T2 die Hälfte und von denen mit T3 gut ein Drittel waren.

Umgekehrt hatten den Differenzierungsgrad G3 nur fünf Prozent der T1-Karzinome, während es sechzehn Prozent der T2-Karzinome und fünf- undzwanzig Prozent der T3-Karzinome waren (siehe Tabelle 5).

Von den drei Tumoren mit T4 fielen zwei unter den Differenzierungsgrad G1 und einer unter den Differenzierungsgrad G2.

Tabelle 5: Verteilung der Differenzierungsgrade des Karzinoms auf die einzelnen Tumorgrößen

Tumor- stadium	Differenzierungsgrad							
	G1		G2		G3		Summe	
	*		*		*		*	
	abs. in Proz.		abs. in Proz.		abs. in Proz.		abs. in Proz.	
T1	15	75	4	20	1	5	20	100
T2	19	50	13	34	6	16	38	100
T3	10	36	11	39	7	25	28	100
T4	2	-	1	-	0	-	3	-
Summe	46	-	29	-	14	-	89	-

* bezogen auf alle Frauen mit derselben Tumorgröße, für die Angaben zum Differenzierungsgrad vorhanden waren

3. 1. 4) Therapie

Nach Diagnosesicherung durch Extirpation des Primärtumors oder Probeexzision bestand die definitive Therapie überwiegend in der Resektion der Vulva und Koagulation der Wundfläche mittels Elektrokoagulation oder Laser (1). Bei ausreichendem Allgemeinzustand wurde diese Sanierung des Primärtumors mit einer inguinofemorale Lymphonodektomie kombiniert.

Bei histologischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen erfolgte eine externe Bestrahlung dieser Region.

Bei Patientinnen ohne Lymphonodektomie wurde, sofern Allgemeinzustand und Alter dies zuließen, ebenfalls eine Bestrahlung der Leisten angestrebt.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die nach der Sterbetafelmethode berechneten Überlebensraten in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors und dem Lymphknotenstatus. Eine ausführliche Darstellung findet sich bei ALBRICH et al. (1985).

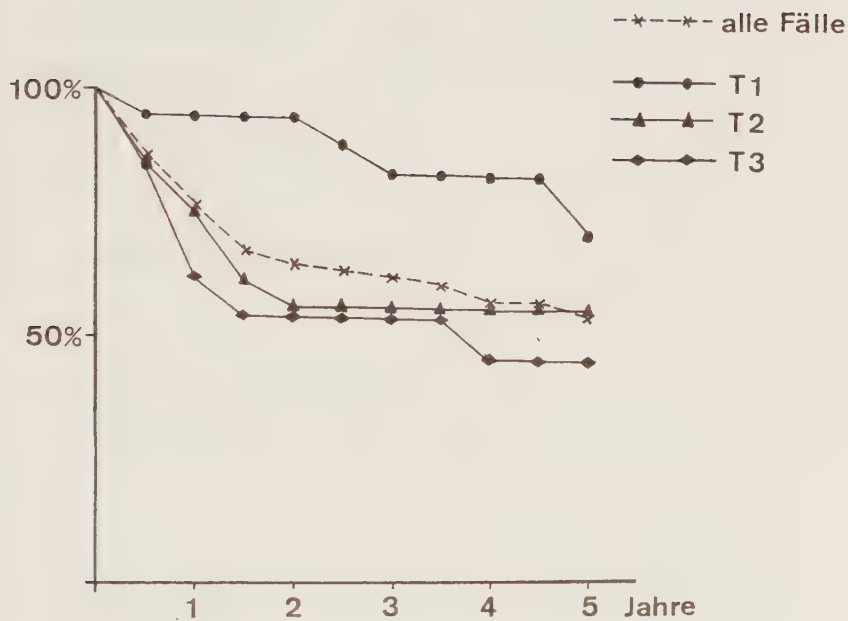


Abbildung 2: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium
(von ALBRICH et al. 1985, 1)

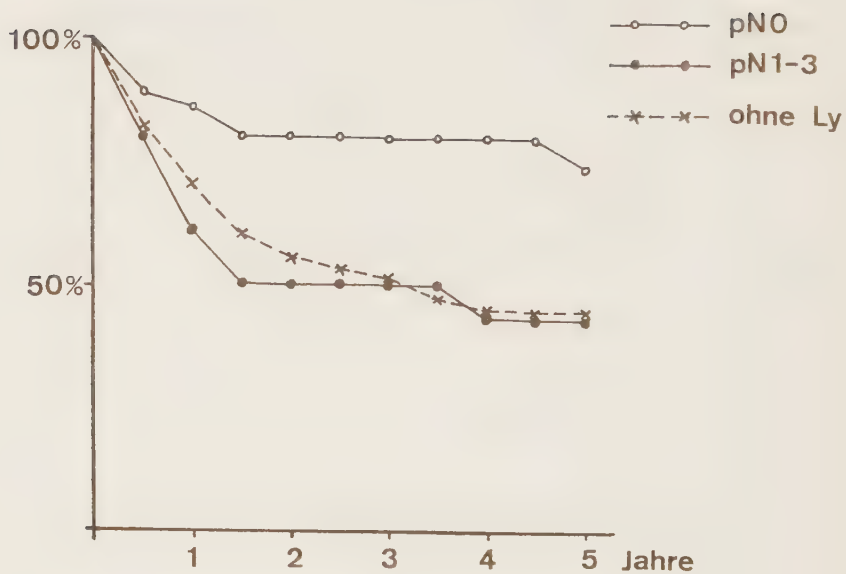


Abbildung 3: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus
(von ALBRICH et al. 1985, 1)

Während sich die Überlebensrate von Patientinnen mit T1-Tumoren kaum von der allgemeinen Lebenserwartung eines Kollektives mit gleicher Altersverteilung unterscheidet, ist sie bei T3-Tumoren oder Lymphknotenmetastasen sehr viel schlechter.

Die effektivste Form der Therapie wäre somit eine Früherfassung als T1- oder allenfalls T2-Tumoren bzw. die Vornahme von regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen und / oder sorgfältiger Beachtung von Risikofaktoren für eine Karzinomentstehung.

3. 2) Vorgehen bei der Erhebung der Daten

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der sowohl klinische als auch histologische Aspekte berücksichtigt wurden.

3. 2. 1) klinische Untersuchung

Die Informationen wurden aus den Aufzeichnungen gewonnen, die sich in den Krankenakten fanden.

Besonderen Wert wurde auf den klinischen Befund an der Vulva vor Beginn der Therapie gelegt. Dazu fand die Einteilung unter folgende Schemata Verwendung:

I Lokalisation des Karzinoms

- 1) epidermal und unilokulär
- 2) epidermal und multilokulär
- 3) 1 oder 2, ungenaue Angabe
- 4) vestibulär
- 8) nicht einzuordnen, weil das Karzinom zu weit fortgeschritten ist
- 9) keine Angabe

Das epidermale Karzinom geht von den Labien, dem Präputium oder dem Frenulum clitoridis, dem Perineum oder der perinealen Region aus, während das vestibuläre Karzinom vom vulvovaginalen Übergang und von der periurethralen Region seinen Ausgang nimmt. Das vestibuläre Karzinom wurde wegen seines endodermalen Ursprungs getrennt aufgeführt (59).

II Beschreibung der übrigen Vulva

- 1) diffuse Leukoplakie
- 2) lokalisierte Leukoplakie
- 3) hypertrophische, verruköse, granulomatöse Veränderungen
- 4) Verdacht auf Lichen sclerosus et atrophicus
- 5) 4 und 1
- 6) 4 und 2
- 7) 5 oder 6, ungenaue Angabe
- 8) keine Angabe, der Tumor nimmt den größten Teil der Vulva ein
- 9) keine Angabe eines positiven Befundes
- 10) Lichen sclerosus et atrophicus (bekannt) und Morbus Bowen und schollige Leukoplakie

Unter den Begriff Leukoplakie wurden diejenigen Fälle eingeordnet, bei denen dicke oder schollige weiße Herde beschrieben oder die klinische Diagnose "Leukoplakie" gestellt worden war. Dieser Begriff wurde also rein klinisch verwendet.

Unter Verdacht auf Lichen sclerosus et atrophicus fielen diejenigen Fälle, bei denen atrophische, weißliche, pergamentartige, hypopigmentierte Veränderungen beschrieben worden waren bzw. die klinische Diagnose "Kraurosis vulvae" oder "Lichen sclerosus et atrophicus" gestellt worden war.

Die Punkte sieben und zehn wurden für Fälle eingerichtet, die sonst nicht einzuordnen gewesen wären.

Außerdem wurden anamnestische Informationen gesammelt:

- a) der Anlaß zur Entdeckung des Karzinoms (Beschwerden oder Vorsorgeuntersuchung)
- b) die Art der Symptome
- c) die Dauer der Symptome bis zur Stellung der Diagnose des Karzinoms
- d) die Dauer der Symptome bis zum ersten Aufsuchen eines Arztes

3. 2. 2) histologische Untersuchung

Für histologische Untersuchungen zur Fragestellung standen von 68 Patientinnen Operationspräparate zur Verfügung und von vier Patientinnen ausgiebige Probeexzisionen, die wenige Tage vor der Operation entnommen worden waren.

Herr Prof. Dr. Remberger und Herr Dr. Müller-Höcker vom Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München untersuchten diese Präparate histologisch zur Fragestellung nach.

Bei fünf dieser Patientinnen lagen keine verwertbaren Schnitte von karzinomfreiem Epithel vor. Die anderen 67 Patientinnen gingen in die Analyse der histologischen Befunde ein.

Folgende Schnitte konnten von diesen Patientinnen ausgewertet werden:

Schnitte vom Karzinomrand und von Haut

abseits vom Karzinom bei 48 Frauen

nur Schnitte vom Karzinomrand bei 7 Frauen

nur Schnitte von Haut abseits

vom Karzinom bei 12 Frauen

67 Frauen

Die Präparate waren durchgehend mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die Untersuchung erfolgte mit folgender Fragestellung:

- 1) Läßt sich histologisch ein Lichen sclerosus et atrophicus nachweisen?
- 2) Falls ein Lichen sclerosus et atrophicus nachgewiesen werden kann, finden sich dann im betroffenen Epithelabschnitt gleichzeitig Dysplasien?

Die Dysplasien wurden in die Grade I (leicht), II (mittelschwer) und III (schwer bzw. carcinoma in situ) eingeteilt.

Wenn mehrere Dysplasiegrade nebeneinander gefunden wurden, so wurde der jeweils schwerste Grad für die Untersuchung gewertet.

Diese Untersuchung wurde getrennt für die Schnitte vom Karzinomrand und für die Schnitte von Vulvahaut abseits vom Karzinom durchgeführt.

3. 3) Auswertung der gewonnenen Daten

Um bei der Auswertung eine gute Übersichtlichkeit zu behalten wurden unterschiedliche Kollektive gebildet:

Das Gesamtkollektiv beinhaltet alle 93 Patientinnen mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom als Ersttumor.

Unter das Teilkollektiv 1 fallen alle diejenigen Frauen, von denen Präparate histologisch ausgewertet werden konnten (67 Frauen), unter das Teilkollektiv 2 alle diejenigen, von denen Schnitte sowohl vom Karzinomrand als auch von Haut abseits vom Karzinom ausgewertet werden konnten (48 Frauen).

Teilkollektiv 1a sind alle aus Teilkollektiv 1, bei denen histologisch ein Lichen sclerosus et atrophicus gefunden wurde;

Teilkollektiv 2a sind alle aus Teilkollektiv 2, bei denen ein Lichen sclerosus et atrophicus histologisch nachgewiesen wurde.

Übersicht:

- Gesamtkollektiv: 93 Frauen mit primärem Plattenepithelkarzinom
als Ersttumor
- Teilkollektiv 1: 67 Frauen, von denen Präparate histologisch aus-
gewertet werden konnten
- Teilkollektiv 1a: alle aus Teilkollektiv 1 mit histologisch nach-
gewiesenem Lichen sclerosus et atrophicus
- Teilkollektiv 2: 48 Frauen, von denen sowohl Präparate vom Karzinom-
rand als auch von Haut abseits vom Karzinom
ausgewertet werden konnten
- Teilkollektiv 2a: alle aus Teilkollektiv 2 mit histologisch nach-
gewiesenem Lichen sclerosus et atrophicus

Die Grundlage für die klinischen Auswertungen bildete das Gesamt-
kollektiv.

Für das Teilkollektiv 1a wurden Angaben zur Dauer des Symptoms
"Pruritus vulvae" getrennt ausgewertet.

Die Auswertungen der histologischen Befunde bezogen sich auf die
Teilkollektive.

Teilkollektiv 1a lieferte das Untersuchungsmaterial für die Suche nach
Dysplasien.

Die Untersuchung über die Lokalisation des Lichen sclerosus et
atrophicus in Bezug auf das Karzinom wurde mit dem Teilkollektiv 2a

durchgeführt, weil damit identische Patientengruppen für die Schnitte vom Karzinomrand und für die Schnitte von Haut abseits vom Karzinom zur Verfügung standen.

IV. ERGEBNISSE

4. 1) klinische Ergebnisse

4. 1. 1) klinischer Befund an der Vulva vor Beginn der Therapie

4. 1. 1. 1) Lokalisation des Karzinoms

Von den untersuchten Karzinomen waren 88 (95%) epidermal und von diesen wiederum 22 (24% von allen Karzinomen bzw. 25% von den epidermal gelegenen) multilokulär angesiedelt.

Drei vestibuläre Karzinome wurden gefunden; (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Lokalisation des Karzinoms (Gesamtkollektiv)

	Lokalisation	Zahl der Karzinome	
		absolut	in Prozent
1	epidermal, unilokulär	60	65
2	epidermal, multilokulär	22	24
3	1 oder 2, ungenaue Angabe	6	6
4	vestibulär	3	3
8	nicht einzuordnen, weil das Karzi- nom zu weit fortgeschritten ist	2	2
9	keine Angabe	0	0
	Summe	93	100

4. 1. 1. 2) Beschreibung der übrigen Vulva

Bei 67 Patientinnen wurden außer dem Karzinom noch andere Veränderungen an der Vulvahaut beschrieben (72%).

In 61 Fällen (66%) ergab sich daraus der Verdacht auf einen Lichen sclerosus et atrophicus. Von diesen wiesen 19 gleichzeitig leukoplakische Veränderungen auf (20% bezogen auf alle Patientinnen und 31% von den Frauen mit klinischem Verdacht auf Lichen sclerosus et atrophicus). Eine diffuse Leukoplakie ohne atrophische Veränderungen wurde in fünf Fällen gefunden (5%), eine lokalisierte Leukoplakie ohne atrophische Veränderungen in einem Fall (1%).

Verruköse Veränderungen wurden im untersuchten Krankengut nicht gefunden.

Bei 24 Patientinnen (26%) war außer dem Karzinom an der Vulva kein sonstiger positiver Befund angegeben worden.

Bei zwei Frauen war der Tumor schon so weit fortgeschritten, daß eine Beurteilung der übrigen Vulva nicht mehr möglich war; (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: klinische Beschreibung der nicht vom Karzinom befallenen

Vulvaanteile (Gesamtkollektiv)

klinische Beschreibung der übrigen Vulva	Zahl der Fälle	
	absolut	in Prozent
1 diffuse Leukoplakie	5	5
2 lokalisierte Leukoplakie	1	1
3 hypertrophische, verruköse, granuloma- töse Veränderungen	0	0
4 Verdacht auf Lichen sclerosus et atrophicus	42	45
5 1 und 4	10	11
6 2 und 4	7	8
7 5 oder 6, ungenaue Angabe	1	1
8 keine Angabe, der Tumor nimmt den größten Teil der Vulva ein	2	2
9 keine Angabe eines positiven Befundes	24	26
10 Lichen sclerosus et atrophicus (bekannt) und Morbus Bowen und schollige Leuko- plakie	1	1
Summe	93	100

4. 1. 2) anamnestische Angaben

4. 1. 2. 1) Anlaß zur Entdeckung des Karzinoms

83 der Frauen (89%) hatten die Beschwerden zum Arzt geführt.

Nur bei 7 Frauen (8%) wurde der Befund bei einer Vorsorgeuntersuchung erhoben. Fünf dieser Patientinnen hatten ebenfalls Symptome.

Bei einer Patientin wurde das Karzinom anläßlich einer Operation wegen Appendizitis entdeckt (1%).

Bei zwei Patientinnen lagen keine Angaben über den Anlaß zur Entdeckung des Tumors vor (2%).

4. 1. 2. 2) Art und Dauer der Symptome

85 der Patientinnen (91%) litten unter im Bereich der Vulva lokalisierten Beschwerden.

Zwei Frauen berichteten über Blutungen aus der Vagina, eine über Ausfluß.

Bei fünf Frauen lagen keine Angaben über Beschwerden im Zusammenhang mit dem Karzinom vor.

Als weitaus häufigstes Symptom wurden Jucken und Brennen bzw. Schmerzen im Vulvabereich angegeben. Darüber klagten gut zwei Drittel aller Patientinnen (68%).

Einen Tumor, eine Verhärtung oder ein Geschwür hatten 28 Prozent bemerkt. Von einer Blutung im Vulvabereich berichteten 13 Prozent; (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome (Gesamtkollektiv)

Symptom	Zahl der Frauen	
	absolut	in Prozent
*Jucken und Brennen, Schmerzen	63	68
*Blutung	12	13
*Tumor, Verhärtung, Geschwür	26	28
*Druckgefühl beim Sitzen	1	1
*Eiterung	1	1
*unklare Angabe	6	6
Blutungen aus der Vagina	2	2
Ausfluß	1	1
<u>keine Angabe von Beschwerden</u>	<u>5</u>	<u>5</u>

*: im Vulvabereich lokalisierte Symptome

Zahl der Frauen mit Symptomen im Vulvabereich: 85

davon hatten 22 zwei der genannten Symptome angegeben

und eine drei

Von 76 Patientinnen lagen Angaben zur Dauer der im Vulvabereich lokalisierten Beschwerden vor.

Die Dauer der Symptome variierte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von wenigen Tagen bis zu über siebzehn Jahren.

Gut ein Viertel der Frauen (26%) hatte schon über ein Jahr lang Beschwerden im Bereich der Vulva gehabt, als es zur Stellung der Diagnose kam; (siehe Tabelle 9). Betrachtet man nur die Frauen mit Jucken und Brennen, dann waren es 29 Prozent.

über die Dauer vom Beginn der Beschwerden bis zum ersten Besuch eines Arztes lagen für 75 Patientinnen Angaben vor.

36 Prozent suchten innerhalb eines Monats den Arzt auf, 20 Prozent warteten über ein dreiviertel Jahr, 11 Prozent über zwei Jahre; (siehe Tabelle 9 und Abbildung 4).

Die Zeit zwischen erstem Arztbesuch und der Diagnose des Karzinoms betrug bei 75 Prozent bis zu einem Monat.

Bei 17 Prozent dauerte es länger als sechs Monate und bei 11 Prozent länger als ein Jahr, bis die definitive Diagnosestellung und Einleitung der Therapie erfolgte; (siehe Tabelle 9 und Abbildung 4).

Tabelle 9: Zeitintervalle vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnose
des Karzinoms

a) Dauer vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosesicherung

Zeitdauer z	Zahl der Patientinnen		
	abs.	in Proz.	kumul. Häufigkeit
z > 10 Jahre	2	3	3
10 Jahre > z > 5 Jahre	4	5	8
5 Jahre > z > 4 Jahre	1	1	9
4 Jahre > z > 3,5 Jahre	0	0	9
3,5 Jahre > z > 3 Jahre	2	3	12
3 Jahre > z > 2,5 Jahre	2	3	14
2,5 Jahre > z > 2 Jahre	1	1	16
2 Jahre > z > 1,5 Jahre	4	5	21
1,5 Jahre > z > 1 Jahr	4	5	26
1 Jahr > z > 9 Monate	4	5	32
9 Monate > z > 6 Monate	4	5	37
6 Monate > z > 3 Monate	15	20	57
3 Monate > z > 1 Monat	19	25	82
z < 1 Monat	14	18	100,0
Summe	76	100,0	

(Differenzen in der Summe er-
geben sich durch Rundung)

b) Dauer vom Beginn der Symptomatik bis zum ersten Arztbesuch

Zeitdauer z	Zahl der Patientinnen		
	abs.	in Proz.	kumul. Häufigkeit
z > 10 Jahre	2	3	3
10 Jahre ≥ z > 5 Jahre	3	4	7
5 Jahre ≥ z > 4 Jahre	0	0	7
4 Jahre ≥ z > 3,5 Jahre	0	0	7
3,5 Jahre ≥ z > 3 Jahre	0	0	7
3 Jahre ≥ z > 2,5 Jahre	3	4	11
2,5 Jahre ≥ z > 2 Jahre	0	0	11
2 Jahre ≥ z > 1,5 Jahre	2	3	13
1,5 Jahre ≥ z > 1 Jahr	0	0	13
1 Jahr ≥ z > 9 Monate	5	7	20
9 Monate ≥ z > 6 Monate	2	3	23
6 Monate ≥ z > 3 Monate	11	15	37
3 Monate ≥ z > 1 Monat	20	27	64
z ≤ 1 Monat	27	36	100,0
Summe	75	100,0	

(Differenzen in der Summe er-
geben sich durch Rundung)

c) Dauer vom ersten Arztbesuch bis zur Sicherung der Diagnose

Zeitdauer z	Zahl der Patientinnen		
	abs.	in Proz.	kumul. Häufigkeit

z > 10 Jahre	0	0	0
10 Jahre ≥ z > 5 Jahre	1	1	1
5 Jahre ≥ z > 4 Jahre	0	0	1
4 Jahre ≥ z > 3,5 Jahre	0	0	1
3,5 Jahre ≥ z > 3 Jahre	0	0	1
3 Jahre ≥ z > 2,5 Jahre	2	3	4
2,5 Jahre ≥ z > 2 Jahre	1	1	5
2 Jahre ≥ z > 1,5 Jahre	2	3	8
1,5 Jahre ≥ z > 1 Jahr	2	3	11
1 Jahr ≥ z > 9 Monate	3	4	15
9 Monate ≥ z > 6 Monate	2	3	17
6 Monate ≥ z > 3 Monate	1	1	19
3 Monate ≥ z > 1 Monat	5	7	25
z ≤ 1 Monat	56	75	100
Summe	75	100,0	

(Differenzen in der Summe er-
geben sich durch Rundung)



- 1: Dauer vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosesicherung
- 2: Dauer vom ersten Arztbesuch bis zum ersten Arztbesuch
- 3: Dauer vom ersten Arztbesuch bis zur Diagnosesicherung

Abbildung 4: kumulierte Häufigkeiten der Patientinnen in Bezug auf die Dauer verschiedener Zeitintervalle zwischen dem Beginn der Symptomatik und Diagnose des Karzinoms

4. 2) histologische Ergebnisse

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf das Teilkollektiv 1, also auf alle diejenigen Frauen, von denen histologische Präparate für die Auswertung zur Verfügung standen (67 Frauen).

4. 2. 1) Häufigkeit des Lichen sclerosus et atrophicus

Ein Lichen sclerosus et atrophicus wurde 41 mal gefunden, das heißt in 61 Prozent aller untersuchten Fälle; (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Häufigkeit des histologischen Nachweises von Lichen sclerosus et atrophicus (Teilkollektiv 1)

	Zahl der Fälle	
	absolut	in Prozent
Lichen sclerosus et atrophicus	41	61
kein Lichen sclerosus et atrophicus	26	39
Summe	67	100

4. 2. 2) Zusammenhang zwischen dem klinischen Bild an der Vulva und dem histologischen Nachweis von Lichen sclerosus et atrophicus

Von den Patientinnen, bei denen klinisch ein Verdacht auf einen Lichen sclerosus et atrophicus bestanden hatte, wurde bei 73 Prozent auch histologisch ein Lichen sclerosus et atrophicus nachgewiesen.

Bei denjenigen mit klinischem Verdacht auf Lichen sclerosus et atrophicus und leukoplakischen Veränderungen waren es 80 Prozent, bei denjenigen mit Verdacht auf Lichen sclerosus et atrophicus und / oder leukoplakischen Veränderungen, also allen mit weißlich erscheinenden Läsionen, waren es 71 Prozent.

Bei den Patientinnen ohne Angabe eines positiven klinischen Befundes an der Vulva neben dem Karzinom wurde dennoch in einem Drittel der Fälle histologisch ein Lichen sclerosus et atrophicus gefunden.

Bei einer von drei Patientinnen mit dem klinischen Bild einer diffusen Leukoplakie wurde histologisch ein Lichen sclerosus et atrophicus diagnostiziert. Eine Patientin, bei der wegen des fortgeschrittenen Stadiums des Tumors eine Beurteilung der übrigen Vulva klinisch nicht möglich gewesen war, wies histologisch keinen Lichen sclerosus et atrophicus auf; (siehe die Tabellen 11 und 12).

Tabelle 11: Vergleich zwischen klinischem und histologischem Befund

(Teilkollektiv 1)

klinische Beschreibung der übrigen Vulva	Zahl der	Zahl der	Zahl der	
	unter-	Fälle	Fälle	
	suchten	ohne LSA	mit LSA	
	Fälle		abs. in Proz.	
1 diffuse Leukoplakie	3	2	1	-
2 lokalisierte Leukoplakie	0	-	-	-
3 hypertrophische, verru- köse, granulomatöse Veränderungen	0	-	-	-
4 Verdacht auf LSA	33	10	23	70
5 1 und 4	7	1	6	86
6 2 und 4	6	2	4	67
7 5 oder 6, ungenaue Angabe	1	0	1	-
8 keine Angabe, der Tumor nimmt den größten Teil der Vulva ein	1	1	0	-
9 keine Angabe eines positiven Befundes	15	10	5	33
10 LSA und Morbus Bowen und schollige Leukoplakie	1	0	1	-
Summe	67	26	41	-

(zu Tabelle 11:)

*: bezogen auf die Zahl der histologisch untersuchten Fälle mit der gleichen klinischen Beschreibung

LSA: Lichen sclerosus et atrophicus

Tabelle 12: Vergleich zwischen klinischem und histologischem Befund für unterschiedliche Gruppierungen der in Tabelle 11 genannten Einzelpunkte

klinische Beschreibung	Zahl der unter- suchten Fälle	Zahl der Fälle ohne LSA	Zahl der Fälle mit LSA abs. in Proz.
alle Fälle mit Verdacht auf			
LSA: 4, 5, 6, 7 und 10	48	13	35 73
alle Fälle mit Verdacht auf			
LSA und Leukoplakie:			
5, 6, 7 und 10	15	3	12 80
alle Fälle mit weißlich er- scheinendem klinischen Bild an			
der Vulva: 1, (2), 4, 5, 6, 7, 10	51	15	36 71

4. 2. 3) Nachweis von Lichen sclerosus et atrophicus in Bezug zu der Lokalisation des Karzinoms

Zwischen den Häufigkeiten des Nachweises von Lichen sclerosus et atrophicus bei klinisch unilokulärem und bei klinisch multilokulärem Karzinom konnte kein wesentlicher Unterschied gefunden werden. Bei unilokulärem Karzinom wurde ein Lichen sclerosus et atrophicus in 61 Prozent der Fälle, bei multilokulärem Karzinom in 60 Prozent nachgewiesen; (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: histologischer Nachweis von Lichen sclerosus et atrophicus in Bezug zur Lokalisation des Karzinoms
(Teilkollektiv 1)

Lokalisation des Karzinoms	Zahl der unter- suchten Fälle	Zahl der Fälle ohne LSA	Zahl der Fälle mit LSA abs. in Proz.	
1 epidermal, unilokulär	41	16	25	61
2 epidermal, multilokulär	20	8	12	60
3 1 oder 2, ungenaue Angabe	3	1	2	-
4 vestibulär	1	0	1	-
8 nicht einzuordnen, weil das Karzinom zu weit fortge- schritten ist	2	1	1	-
Summe	67	26	41	-

Bei der einen Patientin mit vestibulärem Karzinom wurde histologisch ein Lichen sclerosus et atrophicus nachgewiesen, ebenso bei einer der beiden Frauen, bei denen die Lokalisation des Karzinoms nicht mehr eingeordnet werden konnte.

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf das Teilkollektiv 1a, das heißt auf die 41 Frauen, bei denen histologisch ein Lichen sclerosus et atrophicus nachgewiesen worden war.

4. 2. 4) Häufigkeit von Dysplasien

Im Epithel im Bereich des Lichen sclerosus et atrophicus wurden bei 20 Patientinnen Dysplasien nachgewiesen (49%).

Davon hatten acht (40%) leichte Dysplasien (Grad I), sieben (35%) zeigten mittelschwere Dysplasien (Grad II) und fünf (25%) schwere Dysplasien (Grad III) bzw ein carcinoma in situ; (siehe Photographien im Anhang).

4. 2. 4. 1) Häufigkeit von Dysplasien bei Lichen sclerosus et atrophicus am Karzinomrand und bei Lichen sclerosus et atrophicus in Vulvahaut abseits vom Karzinom

Die getrennte Untersuchung der Schnitte vom Karzinomrand mit Lichen sclerosus et atrophicus und der Schnitte von Vulvahaut abseits vom Karzinom mit Lichen sclerosus et atrophicus ließ hinsichtlich des gleichzeitigen Auftretens von Dysplasien nur geringe Unterschiede erkennen.

Abseits vom Karzinom traten Dysplasien insgesamt etwas häufiger auf (in 45% gegenüber 35% am Karzinomrand).

Betrachtet man nur die mittelschweren und schweren Dysplasien, so waren diese am Karzinomrand etwas häufiger (26% gegenüber 21%); (siehe Tabelle 14 und Abbildung 5).

Tabelle 14: Häufigkeiten des Auftretens von Dysplasien in Präparaten mit Lichen sclerosus et atrophicus vom Karzinomrand und von Haut abseits vom Karzinom (Teilkollektiv 1a)

Dysplasie-	Zahl der Präparate mit histologisch nachgewiesenem LSA			
grad	vom Karzinomrand		von Vulvahaut abseits vom Karzinom	
	absolut	in Proz.	absolut	in Proz.

D0	15	65	18	55
DI	2	9	8	24
DII	4	17	4	12
DIII	2	9	3	9
Summe	23	100	33	100

D0 : keine Dysplasie

DI : Dysplasie Grad I

DII : Dysplasie Grad II

DIII: Dysplasie Grad III bzw carcinoma in situ

LSA: Lichen sclerosus et atrophicus

Das prozentual geringere Auftreten von Dysplasien bei der getrennten Auswertung der Präparate im Vergleich zu der auf die Patientinnen bezogenen Untersuchung erklärt sich daraus, daß bei 15

Patientinnen der Lichen sclerosus et atrophicus sowohl an Präparaten vom Karzinomrand als auch an Haut abseits gefunden worden war (siehe unten) und für die Einordnung unter die Rubrik "Patientin mit LSA mit Dysplasie" der Nachweis der Dysplasie an einem der beiden Orte genügte (was bei 12 dieser Frauen der Fall war),

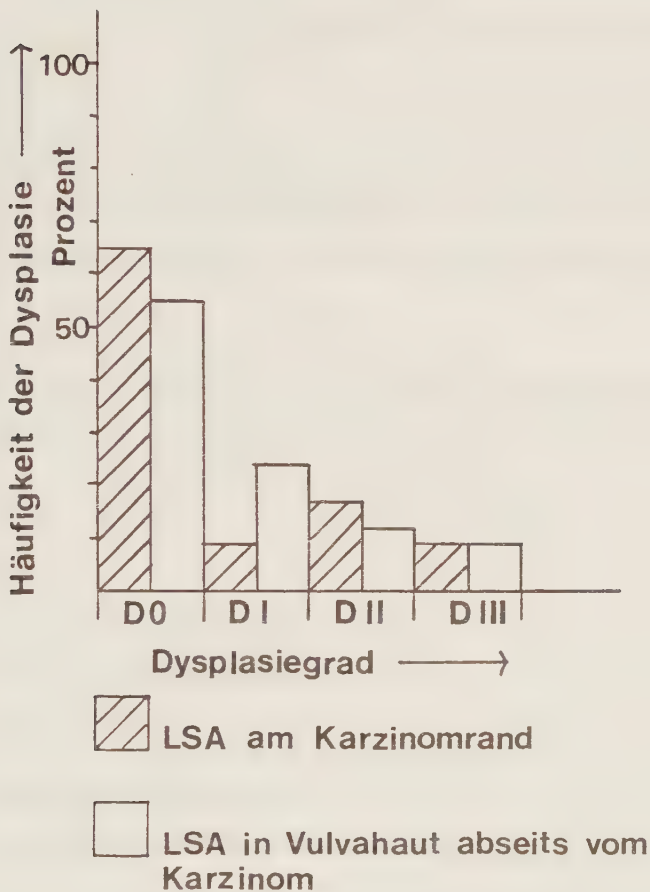


Abbildung 5: Häufigkeit der einzelnen Dysplasiegrade im Lichen sclerosus et atrophicus am Karzinomrand und in Vulvahaut abseits vom Karzinom (Teilkollektiv 1a)

Das Teilkollektiv 2 bilden die 48 Frauen, von denen sowohl Präparate vom Karzinomrand als auch von Vulvahaut abseits vom Karzinom für die histologische Untersuchung zur Verfügung standen.

4. 2. 5) Häufigkeit des Nachweises eines Lichen sclerosus et atrophicus bei den Frauen, von denen Präparate vom Karzinomrand und von Vulvahaut abseits vom Karzinom für die histologische Untersuchung zur Verfügung standen

Ein Lichen sclerosus et atrophicus konnte bei 30 dieser Frauen (63%) histologisch nachgewiesen werden. Diese Zahl entspricht ziemlich genau dem Ergebnis bei Teilkollektiv 1; dort waren es 61 Prozent.

Teilkollektiv 2a bilden diese 30 Frauen.

4. 2. 5. 1) Ort des Lichen sclerosus et atrophicus in Bezug auf das Karzinom

Bei der Hälfte der Frauen mit Lichen sclerosus et atrophicus war dieser sowohl am Karzinomrand als auch in Vulvahaut abseits vom Karzinom gefunden worden.

Nur am Karzinomrand fand sich der Lichen sclerosus et atrophicus in einem Sechstel, nur abseits vom Karzinom in einem Drittel der Fälle; (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Lokalisation des Lichen sclerosus et atrophicus

(Teilkollektiv 2a)

Ort des Lichen sclerosus et atrophicus vulvae	Zahl der Patientinnen	
	absolut	in Prozent
am Karzinomrand und an Vulvahaut ab-		
seits vom Karzinom	15	50
nur am Karzinomrand	5	17
nur an Vulvahaut abseits vom Karzinom	10	33
Summe	30	100

Ein prinzipieller Unterschied zwischen dem Nachweis des Lichen sclerosus et atrophicus am Karzinomrand und in Vulvahaut abseits vom Karzinom konnte mit der Prüfung auf χ^2 für verbundene Stichproben (49) im 98-Prozent-Vertrauensbereich und im 90-Prozent-Vertrauensbereich nicht nachgewiesen werden.

Bei der histologischen Untersuchung war allerdings die Schwierigkeit aufgetreten, daß in manchen Fällen wegen eines das Karzinom begleitenden entzündlichen Infiltrates das subepidermale Bindegewebe im Bereich des Karzinomrandes schlecht zu beurteilen war.

4. 3) Dauer von Jucken und Brennen im Vulvabereich bei Frauen mit histologisch nachgewiesenem Lichen sclerosus et atrophicus (Teilkollektiv Ia)

29 der 41 Frauen mit histologisch nachgewiesenem Lichen sclerosus et atrophicus (71%) klagten über Jucken und Brennen im Vulvabereich. Dieses Symptom war also in dieser Gruppe ähnlich häufig wie im Gesamtkollektiv mit 68 Prozent.

Unterschiedlich war die Dauer:

Angaben zur Dauer waren bei 27 der oben genannten 29 Frauen vorhanden; bei 11 Frauen (41 %) hatte sie zum Zeitpunkt der Diagnose bereits über ein Jahr betragen gegenüber 26 Prozent im Gesamtkollektiv.

Bei acht Frauen (30%) war sie länger als zwei Jahre gewesen.

V DISKUSSION

5. 1) Häufigkeit des Lichen sclerosus et atrophicus bei Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva

HUBER (22) fand unter 94 Patientinnen mit einem primären Karzinom der Vulva 30 (32%) mit kraurotischen bzw. leukoplakischen Veränderungen. Er vermutete, daß die eigentliche Zahl größer war, ohne dies wegen des meist fortgeschrittenen Stadiums der Karzinome bestätigen zu können. WEGHAUPT (56) beobachtete eine Kraurosis in 58,3 Prozent seiner Vulvakarzinompatientinnen.

TAUSSIG (53) beschrieb bei 69 Prozent von 104 Patientinnen mit einem epidermalen Karzinom der Vulva eine leukoplakische Vulvitis.

Diese klinischen Beschreibungen beziehen sich größtenteils auf Bilder, die in dieser Studie den Verdacht auf einen Lichen sclerosus et atrophicus nahegelegt hätten.

Besser vergleichbar ist eine Studie von STEWING (51), in der 204 Patientinnen mit primärem Plattenepithelkarzinom der Vulva auf das Vorhandensein einer Leukoplakie hin untersucht worden sind. Der Begriff "Leukoplakie" wurde dabei rein klinisch im Sinne von "weißer Vulva" verwendet. Eine solche Leukoplakie wurde in 72 Prozent der Fälle gefunden. Dieses Ergebnis ist identisch mit dem Ergebnis bei den Patientinnen der Frauenklinik Großhadern.

Hier betrug die Häufigkeit aller weißlichen Läsionen ebenfalls 72 Prozent.

Weißliche Veränderungen bei gleichzeitiger Atrophie, die den Verdacht auf einen Lichen sclerosus et atrophicus nahelegten, wurden im eigenen Krankengut bei 66 Prozent aller Patientinnen mit einem primären Plattenepithelkarzinom der Vulva gefunden.

Der klinische Verdacht auf einen Lichen sclerosus et atrophicus konnte in 73 Prozent histologisch bestätigt werden.

Bei einem Drittel der Patientinnen, bei denen keine klinischen Angaben über neben dem Karzinom an der Vulva bestehende Veränderungen vorhanden waren, wurde dennoch ein Lichen sclerosus et atrophicus histologisch nachgewiesen.

Diese Diskrepanz zwischen klinischen und histologischen Ergebnissen läßt sich zumindest teilweise dadurch erklären, daß ein Lichen sclerosus et atrophicus ja bekanntermaßen klinisch meist nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden kann (26; 43; 51; 55).

Sicherlich kommt hinzu, daß die klinische Beurteilung neben dem bestehenden Karzinom erschwert war.

Außerdem besteht die Möglichkeit, daß durch die begrenzte Zahl der für die histologische Auswertung zur Verfügung stehenden Präparate nicht jeder tatsächlich vorhanden gewesene Lichen sclerosus et atrophicus auch histologisch nachgewiesen werden konnte.

Somit dürfte die tatsächlich zu findende Häufigkeit von Lichen sclerosus et atrophicus bei Patientinnen mit Vulvakarzinomen eher noch höher anzusetzen sein.

STENING (51) hat bei 169 Frauen mit einem primären Plattenepithelkarzinom der Vulva in 17,8 Prozent (bei 30 Frauen) histologisch einen Lichen sclerosus et atrophicus vulvae entdeckt. Bei diesen Frauen war nur das direkt an das Karzinom angrenzende Areal untersucht worden. Bei 38 Patientinnen wurde die ganze Vulvahaut in 30 bis 40 Blocks zerschnitten und mikroskopisch auf einen Lichen sclerosus et atrophicus hin untersucht. Bei 20 dieser Frauen wurde ein Lichen sclerosus et atrophicus nachgewiesen, das waren 53 Prozent aller und 71 Prozent derjenigen Frauen, bei denen klinisch eine diffuse Leukoplakie im Sinne von "weißer Vulva" bestanden hatte (51).

Die letztgenannten Ergebnisse kommen den bei den Patientinnen der Frauenklinik Großhadern gefundenen recht nahe:

Bezogen auf alle Patientinnen wurde ein Lichen sclerosus et atrophicus in 61 Prozent histologisch nachgewiesen, bezogen auf die Frauen mit weißlichen Läsionen in 71 Prozent.

WALLACE (55) berichtete, daß von 85 Patientinnen mit Vulvakarzinom bei 52 ein Lichen sclerosus et atrophicus vulvae gefunden wurde. Das waren ebenfalls 61 Prozent.

GOSLING et al. (14) fanden bei 123 Patientinnen mit einem invasiven Plattenepithelkarzinom 79 (64%) mit den histologischen Zeichen einer "leukoplakischen Vulvitis", eines Krankheitsbildes, von dem zumindest das atrophische Stadium ziemlich sicher einen Lichen sclerosus et atrophicus beinhaltet (43; 52).

Zu einem anderen Ergebnis kamen JANOVSKY u. AMES (27), die unter 83 Fällen mit Plattenepithelkarzinom der Vulva nur zwei mit einem Lichen sclerosus et atrophicus fanden, dies aber leider nur am Rande eines Artikels vermerkten, so daß eine nähere Diskussion nicht möglich ist.

Eine mögliche Erklärung für unterschiedliche Ergebnisse liefern jedenfalls die Untersuchungen von STENING (51), die zeigen, daß die Häufigkeit des histologisch nachgewiesenen Lichen sclerosus et atrophicus in Abhängigkeit von der Art der untersuchten Schnitte stark schwankt, bedingt durch den multifokalen Charakter des Lichen sclerosus et atrophicus.

Einen einzelnen Fall mit Plattenepithelkarzinom und gleichzeitig bestehendem Lichen sclerosus et atrophicus beschrieben ENG u. JAKOBS (7).

Für die Interpretation der in dieser Studie gefundenen Häufigkeit von Lichen sclerosus et atrophicus vulvae bei Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva wäre es interessant zu wissen, wie häufig ein Lichen sclerosus et atrophicus vulvae in der Gesamtbevölkerung bei Frauen gleichen Alters vorkommt.

Die einzige in der Literatur auffindbare Angabe zur Häufigkeit des Lichen sclerosus et atrophicus stammt von WALLACE (55): Er schätzte, sie variere in einem Allgemeinkrankenhaus zwischen 1 : 300 und weniger als 1 : 1000, bezogen auf alle Neuzugänge.

Hier muß bedacht werden, daß die Häufigkeit im Allgemeinkrankenhaus bei alleiniger Betrachtung der Frauen zwischen 60 und 80 Jahren natürlich größer wäre und die meisten Frauen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus diesen nur oder auch im anogenitalen Bereich aufweisen, so 190 von 200 Frauen in einer Studie von WALLACE (55).

Sicherlich aber liegt die Häufigkeit von Lichen sclerosus et atrophicus vulvae in der Gesamtbevölkerung bei älteren Frauen bedeutend niedriger

als die in dieser Studie bei Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva gefundenen 61 Prozent.

Es läßt sich also festhalten, daß Frauen mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva häufiger einen Lichen sclerosus et atrophicus vulvae aufweisen als andere Frauen.

Nun läßt sich aus dem Nachweis eines gleichzeitig mit dem Karzinom bestehenden Lichen sclerosus et atrophicus noch nicht schließen, daß dieser schon vor dem Karzinom bestanden hat. Er kann sich ebenso gut gleichzeitig oder erst nach Auftreten des Karzinoms entwickelt haben.

Mit einer retrospektiven Studie ist es kaum möglich, ein eventuelles Bestehen des Lichen sclerosus et atrophicus vor Auftreten des Karzinoms zu beweisen, aber es können vielleicht Hinweise gefunden werden.

So fanden MABUCHI et al. (36) in einer epidemiologischen Studie bei Frauen mit einem histologisch nachgewiesenen Vulvakarzinom signifikant häufiger Leukoplakien oder weiße Flecke in der Vorgeschichte als bei einer Kontrollgruppe.

5. 2) Symptome

5. 2. 1) Häufigkeit und Dauer von Jucken und Brennen im Vulvabereich

Jucken und Brennen im Vulvabereich gelten als die Hauptsymptome des Lichen sclerosus et atrophicus.

Dieses Jucken und Brennen wird von STEWING (51) als ein wichtiges Moment einer eventuellen Karzinomentstehung auf dem Boden des Lichen sclerosus et atrophicus angesehen, da dadurch Kratzen hervorgerufen wird, das als irritierender Faktor zusammen mit anderen Faktoren zur Entwicklung epithelialer Aktivität führen und damit das Entstehen von Karzinomen begünstigen könne.

Die Angaben in der Literatur über diese Symptome in der Vorgeschichte von Patientinnen mit einem Vulvakarzinom sind unterschiedlich.

So fanden HOHLWEG-MAJERT et al. (19) einen Pruritus vulvae in 13 Prozent und eine Kraurosis in 14 Prozent der von ihnen untersuchten Fälle mit einem Vulvakarzinom.

HUBER (22) fand einen Pruritus vulvae bei 20 Prozent seiner Vulvakarzinompatientinnen, TAUSSIG (53) bei 27,1 Prozent; JEFFCOATE u. WOODCOCK (29) berichteten darüber bei 32 Prozent.

Bei Patientinnen mit einem invasiven Plattenepithelkarzinom der Vulva fanden GOSLING et al. (14) einen Pruritus vulvae bei 49 Prozent, STEWING (51) bei 70 Prozent; (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeiten von Pruritus vulvae bei Frauen mit Vulva-
karzinom in verschiedenen Studien

Namen der Autoren	Jahr der Veröffent- lichung	Zahl der Frauen mit Vulvakarzinom	Zahl der Frauen mit Pruritus vulvae absolut	in Prozent
TAUSSIG (53)	1940	155	42	27,1
HUBER (22)	1950	94	-	20
GOSLING et al. (14)	1961	133	65	49
JEFFCOATE u. WOODCOCK (29)	1961	25	8	32
STENING (51)	1980	204	-	70
HOHLWEG-MAJERT et al. (19)	1983	87	-	13

In der eigenen Studie sind die Symptome Jucken und Brennen wegen der beim Lichen sclerosus et atrophicus vorkommenden Überlappung dieser beiden Symptome (38) zusammengefaßt worden; ihre Häufigkeit lag bei 68 Prozent.

Allerdings hatte die Dauer von Jucken und Brennen zum Zeitpunkt der Diagnose des Karzinoms bei 71 Prozent der von diesem Karzinom betroffenen Patientinnen nur bis zu einem Jahr betragen.

Besser geeignet, um die Frage nach einem Bestehen des Lichen sclerosus et atrophicus vor Auftreten des Karzinoms zu beantworten, ist die getrennte Untersuchung der 41 Vulvakarzinompatientinnen, bei denen histologisch ein Lichen sclerosus et atrophicus nachgewiesen wurde:

hier klagten 71 Prozent über Jucken und Brennen im Vulvabereich, und die Dauer dieser Beschwerden hatte zum Zeitpunkt der Diagnose des Karzinoms bei 11 von 27 mehr als ein Jahr, bei 8 von 27 mehr als zwei Jahre betragen.

Zur Interpretation dieses Ergebnisses sind folgende Überlegungen notwendig:

Möglicherweise konnte, bedingt durch das retrospektive Vorgehen in dieser Studie, nicht jede tatsächlich vorhandene lange dauernde Symptomatik erfaßt werden.

Auf der anderen Seite aber ist a) nicht bekannt, wie lange vor seiner Diagnose das Karzinom bereits bestanden hatte und b) handelt es sich bei Jucken und Brennen der Vulva um ein sehr unspezifisches Symptom (38), hinter dem nicht zwangsläufig der Lichen sclerosus et atrophicus gestanden haben muß.

Wahrscheinlich ist bei Betrachtung der längeren Vorgeschichten, daß bei manchen der Frauen ein Lichen sclerosus et atrophicus schon vor Auftreten des Karzinoms bestanden hat.

5. 2. 2) Anlaß zur Diagnose des Karzinoms und Zeitraum zwischen dem Beginn von Symptomen und der Diagnose des Karzinoms

Die Vorsorgeuntersuchung hatte eine geringe Rolle bei der Entdeckung des Karzinoms gespielt. Sie war nur bei 8 Prozent der Patientinnen der Anlaß gewesen.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (89%) hatten die Beschwerden die Frauen zum Arzt geführt und das oft spät (nur 24% der Karzinome hatten die Größe T1).

GOSLING (14) berichtete, daß die durchschnittliche Verzögerung vom ersten Symptom bis zur Diagnose eines Vulvakarzinoms über ein Jahr betrug.

Das trifft auch in dieser Studie zu; der Anteil derer, bei denen dieser Zeitraum über ein Jahr betragen hatte, lag bei 26 Prozent.

HUBER (22) berichtete 1950, daß die Verschleppung in einem hohen Prozentsatz nicht durch Verschulden der Patientinnen, sondern durch eine fehlerhafte Beurteilung des oft frühzeitig aufgesuchten Arztes verursacht worden sei.

GOSLING et al. (14) hingegen schrieben 1961, daß die durch die Patientin verursachte Verzögerung größer gewesen sei, und daß selbst bei Patientinnen, die ein Tumorwachstum bemerkt hatten, die durchschnittliche Dauer bis zum Aufsuchen eines Arztes 9 Monate betragen hatte.

IVERSEN et al. (25) beobachteten 1980, daß 45 Prozent ihrer Patientinnen innerhalb von sechs Monaten den Arzt aufgesucht und 10 Prozent über 36 Monate damit gewartet hatten, während die Verzögerung durch den Arzt in 10 Prozent der Fälle zwischen sechs und zwölf Monaten und in weiteren 10 Prozent über zwölf Monate betragen hatte.

HOHLWEG-MAJERT et al. (19) berichteten 1983, daß 58 Prozent der Patientinnen den Arzt innerhalb der ersten zwölf Monate nach Beginn der Symptomatik aufgesucht hatten.

In der eigenen Studie waren 77 Prozent innerhalb von sechs Monaten und 87 Prozent innerhalb eines Jahres zum Arzt gegangen, während 7 Prozent damit länger als drei Jahre gewartet hatten.

Die Dauer zwischen erstem Arztbesuch und der Diagnose des Karzinoms betrug bei 7 Prozent der Patientinnen zwischen sechs und zwölf Monaten und bei 11 Prozent mehr als ein Jahr. Bei 75 Prozent war die Diagnose innerhalb eines Monats gestellt worden.

Nach diesen Zahlen haben die Patientinnen der Frauenklinik Großhadern den Arzt etwas früher aufgesucht als die Frauen in den zitierten Studien, während eine Dauer von über sechs Monaten zwischen erstem Arztbesuch und Diagnose des Karzinoms ungefähr gleich häufig vorkam wie in der Studie von IVERSEN et al. (25).

An Verzögerungen beteiligt waren sowohl Patientinnen als auch Ärzte. Offen bleibt, wie lange tatsächlich ein bereits vorhandenes Karzinom von Patientin oder Arzt nicht bemerkt worden war und wie oft die Symptome auf eine dem Karzinom vorausgehende Erkrankung zurückzuführen sind wie zum Beispiel einen Lichen sclerosus et atrophicus, was in manchen Fällen wahrscheinlich ist.

5. 3) Histologische Untersuchungen zur Frage nach der Entstehung des Karzinoms auf dem Boden des Lichen sclerosus et atrophicus

HART et al. (18) fanden bei sechs Patientinnen mit Lichen sclerosus et atrophicus vulvae und gleichzeitig bestehendem Vulvakarzinom keine Übergänge von Lichen sclerosus et atrophicus über Hyperplasie und Dysplasie in Karzinom, und sie stellten fest, daß sich die Karzinome in Arealen befanden, in denen der Lichen sclerosus et atrophicus weniger ausgeprägt war als in anderen in der Nähe gelegenen Arealen.

BUSCEMA et al. (5) beobachteten bei der histologischen Untersuchung von 98 Fällen mit Vulvakarzinom nur in zwölf Fällen an das Karzinom angrenzend einen Lichen sclerosus et atrophicus (12%), während dieser im benachbarten Gewebe aber häufig ("common") gewesen sein soll. Zu letzterem gab es leider keine Zahlenangabe.

In der eigenen Studie wurde der Lichen sclerosus et atrophicus am Karzinomrand etwas seltener gefunden als in Vulvahaut abseits vom Karzinom. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Hierbei muß in Betracht gezogen werden, daß die Beurteilung des Karzinomrandes in manchen Fällen durch ein das Karzinom begleitendes entzündliches Infiltrat erschwert gewesen war und möglicherweise nicht jeder tatsächlich vorhanden gewesene Lichen sclerosus et atrophicus auch erfaßt werden konnte.

Außerdem ist folgendes zu bedenken: Beim Lichen sclerosus et atrophicus handelt es sich in der Regel um ein multifokales Krankheitsbild (18).

Wenn im Bereich eines solchen Focus ein Karzinom entsteht, dann wird es möglicherweise diese eine Stelle mit Lichen sclerosus et atrophicus

ganz einnehmen, und so mag es sein, daß eben genau am Karzinomrand kein Lichen sclerosus et atrophicus mehr nachgewiesen werden kann.

Die Schwierigkeit, die Frage zu beantworten, ob an dem Ort, an dem sich das Karzinom befindet, vorher ein Lichen sclerosus et atrophicus bestanden hat, liegt darin, daß in einer von einem fortgeschrittenen Karzinom befallenen Haut ein vorausgegangener Lichen sclerosus et atrophicus nicht mehr nachweisbar wäre.

An diesem Punkt weiterführen könnte eventuell eine histologische Studie, in der Frauen mit einem mikroinvasiven Plattenepithelkarzinom der Vulva mit der Fragestellung untersucht werden, ob im Bereich dieses mikroinvasiven Karzinoms ein Lichen sclerosus et atrophicus gefunden werden kann.

Wenn die beiden Krankheitsbilder tatsächlich nur nebeneinander bestehen, dann könnte die große Häufigkeit des Lichen sclerosus et atrophicus bei Patientinnen mit einem Vulvakarzinom beispielsweise durch die These erklärt werden, daß möglicherweise gemeinsame Faktoren in der noch nicht endgültig geklärten Ätiologie des Karzinoms und in der ebenfalls noch nicht endgültig geklärten Ätiologie des Lichen sclerosus et atrophicus existieren, die die Entwicklung beider Krankheitsbilder begünstigen.

Dysplasien kommen bei Lichen sclerosus et atrophicus vulvae nach den Angaben von HART et al. (18), KAUFMAN u. GARDNER (31) und DI PAOLA et al. (44) in einer Häufigkeit zwischen drei und sechs Prozent vor.

In der eigenen Studie, die ja von Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva ausgeht, wurden Dysplasien im Epithel im Bereiche eines gleichzeitig bestehenden Lichen sclerosus et atrophicus vulvae

deutlich häufiger gefunden, nämlich bei 49 Prozent der Frauen mit einem solchen gleichzeitig bestehenden Lichen sclerosus et atrophicus.

Drei Fünftel dieser Dysplasien waren mittelschwer oder schwer.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Lichen sclerosus et atrophicus am Karzinomrand und dem in Vulvahaut abseits vom Karzinom konnte bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens von Dysplasien nicht gefunden werden.

Diese Dysplasien dürften Ausdruck einer nur oder auch im Bereich des Lichen sclerosus et atrophicus gesteigerten Bereitschaft der betroffenen Vulva zur Bildung von atypischen Zellverbänden sein.

Das relativ häufige Auftreten von Dysplasien auch im Bereich des abseits vom Karzinom gelegenen Lichen sclerosus et atrophicus vulvae (in dieser Studie in 45%) paßt zu der von JEFFCOATE u. WOODCOCK 1961 beschriebenen These von "Vulval Cancer as Part of a "Field Change"" (29, S. 128). Sie schrieben: "... there is much to suggest that it (vulval cancer) is often merely one manifestation of a widespread field change in the epithelium of the vulva.... This explains why cancer of the vulva not infrequently presents as multiple separate primary lesions..." GOSLING et al. berichteten im selben Jahr, daß die ganze Vulva oft "a potential neoplastic field" sei (14, S. 340).

26 Prozent ihrer mit Vulvektomie behandelten Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom der Vulva zeigten klinisch und histologisch multizentrische Läsionen.

STENING (51) fand bei 204 Patientinnen mit primärem Plattenepithelkarzinom der Vulva in 23 Prozent ein multiples Wachstum. Bei 38 Patientinnen wurde die gesamte Vulvahaut systematisch histologisch

untersucht (siehe oben). Hier lag die Häufigkeit von multiplen Wachstum bei 24 Prozent (9 Patientinnen), und alle diese Frauen hatten gleichzeitig einen Lichen sclerosus et atrophicus vulvae.

In der eigenen Studie waren 24 Prozent der Plattenepithelkarzinome klinisch multilokulär.

Ein Zusammenhang mit Lichen sclerosus et atrophicus vulvae ließ sich nicht nachweisen. Bei den unilokulären Karzinomen betrug die Häufigkeit des Lichen sclerosus et atrophicus 61 Prozent und bei den multilokulären Karzinomen 60 Prozent.

Ein multilokuläres Karzinom fand sich also gleich bzw. ähnlich häufig wie bei den oben genannten Autoren. Kein Hinweis ergab sich auf einen besonderen Zusammenhang des Lichen sclerosus et atrophicus vulvae mit dem multilokulären Karzinom.

5. 4) Aussagen prospektiver Studien

Eine geeignete Möglichkeit, die Frage zu klären, ob bei Frauen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Vulvakarzinoms besteht, sind prospektive Studien, also Studien, die von Frauen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae ausgehen und diese Frauen über einen längeren Zeitraum hinweg beobachten.

Eine Reihe solcher Studien sind durchgeführt worden, und die Häufigkeit betrug bei einer Beobachtungsdauer zwischen drei und dreiundzwanzig Jahren zwischen null und zehn Prozent; (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: prospektive Studien, die von Frauen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae ausgehen, mit einer Beobachtungsdauer von mindestens drei Jahren

Namen der Autoren	Jahr	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle, die ein Karzinom mit LSAV entwickelten	Beobachtungs- dauer abs. in Proz.
-------------------	------	----------------	--	---

MC ADAMS u. KISTNER *	1958	11	0	0	3 - 23 Jahre
(37)					
WALLACE (55)	1971	290	12	4,1	Ø 12,5 Jahre
GRIMMER (15)	1971	123	5	4	bis zu 10 J.
HART et al. (18)	1975	92	1	1	Ø 9,4 Jahre
* DI PAOLA (44)	1979	78	0	0	3 - 10 Jahre
STENING (51)	1980	160	15	9,4	bis zu 25 J.

LSAV: Lichen sclerosus et atrophicus vulvae

*: Studien, die nur von Frauen mit LSAV ohne Orte von hyperplastischem Epithel ausgehen

Die Studien von MC ADAMS u. KISTNER (37) und von DI PAOLA (44) waren nur von der streng atrophischen Form des Lichen sclerosus et atrophicus ausgegangen, also unter Ausschluß von Formen des Lichen sclerosus et atrophicus mit gleichzeitig vorhandenen hypertrophischen

Epithelabschnitten. Hier wurde überhaupt kein Auftreten eines Karzinoms beobachtet.

Aber auch die jeden Lichen sclerosus et atrophicus vulvae berücksichtigenden Untersuchungen von WALLACE (55), GRIMMER (15), HART et al. (18) und STENING (51) zeigen keine Ergebnisse, die für eine hohe Wahrscheinlichkeit von Karzinomentstehung auf dem Boden eines Lichen sclerosus et atrophicus vulvae sprächen.

Auch andere Studien, die von Krankheitsbegriffen ausgingen, die größtenteils einen Lichen sclerosus et atrophicus beinhalten, aber nicht bedeutungsmäßig damit identisch sind, wie "chronische epitheliale Dystrophie" oder "Kraurosis", kamen zu keiner anderen Aussage (3; 29).

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse von HART et al. (18) und STENING (51) liegt in der unterschiedlichen Altersstruktur der beobachteten Kollektive.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen von HART et al. lag zu Beginn der Studie bei 47 Jahren und nach durchschnittlicher Beobachtungsdauer von 9,4 Jahren im Schnitt immer noch deutlich unter 60 Jahren.

In der Studie von STENING hingegen waren die Patientinnen zu Beginn durchschnittlich 62 Jahre alt und bei Auftreten eines auf den Lichen sclerosus et atrophicus folgenden Karzinoms sogar 74 Jahre.

Aus dem Rahmen fällt eine Studie von BALUS (2), der ausgehend von 75 Patientinnen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae bei 18 dieser Frauen (24%) ein Vulvakarzinom fand. Leider liegen keine genauen Angaben über die Beobachtungsdauer vor. BALUS schätzte die Latenzperiode zwischen dem Auftreten der durch den Lichen sclerosus et

atrophicus hervorgerufenen Veränderungen und dem Auftreten eines Karzinoms annäherungsweise auf 15 Jahre, ausgehend von der Dauer des Lichen sclerosus et atrophicus in der Anamnese und dem Altersunterschied zwischen Patientinnen bei ersten Anzeichen eines Lichen sclerosus et atrophicus vulvae und Patientinnen mit einem Karzinom.

So mag bei jungen Kollektiven mit Lichen sclerosus et atrophicus vulvae eine sehr lange Beobachtungsdauer nötig sein, um tatsächlich den größten Teil der auftretenden Karzinome zu erfassen.

Bei dem Versuch, die Ergebnisse der prospektiven Studien zu interpretieren, trifft man auf zwei Fragen, die offen bleiben:

Als erstes wäre es zum Vergleich interessant zu wissen, mit welcher Häufigkeit unter gleicher Beobachtungsdauer ein Vulvakarzinom in einer Kontrollgruppe mit Frauen ohne Lichen sclerosus et atrophicus auftritt, die den untersuchten Patientinnen mit Lichen sclerosus et atrophicus hinsichtlich Alter, Rasse, Familienstand und Beruf weitgehend gleichen (in Anlehnung an die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie von MABUCHI et al. [36]).

Dies scheitert aber an den praktischen Schwierigkeiten, die sich einer solchen Studie entgegenstellen. Wie schwer es allein ist, eine große Gruppe erkrankter Patientinnen lange zu überwachen, beschrieben KAUFMAN et al. [32].

Die zweite Frage ist die, in wie weit die geringe Häufigkeit eines Vulvakarzinoms bei Frauen mit Lichen sclerosus et atrophicus vulvae in den prospektiven Studien damit zusammenhängt, daß diese Frauen behandelt werden.

So schrieb STENING (51), daß gerade der (in der Therapie ja bekämpfte) Pruritus durch das von ihm hervorgerufenene Kratzen ein wichtiger Faktor bei der Entstehung eines Karzinoms sei.

Und WALLACE (55) berichtete, daß in seiner prospektiven Studie mehrere Faktoren darauf hindeuteten, daß die Häufigkeit von Karzinomen in unbehandeltem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae wahrscheinlich signifikant höher sei als in seiner Studie (4,1%, siehe oben).

Eine von der International Society for the Study of Vulvar Disease empfohlene Nomenklatur (24) unterscheidet zwischen Lichen sclerosus, der nur streng atrophische Veränderungen beinhaltet, und zwischen gemischter Dystrophie, die Lichen sclerosus mit Foci epithelialer Hyperplasie beinhaltet.

Die Häufigkeit der gemischten Dystrophie wird mit 17 bis 45 Prozent aller Fälle mit Lichen sclerosus angegeben; (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Anteil der gemischten Dysplasien an allen Fällen mit Lichen sclerosus in verschiedenen Studien

Namen der Autoren	Jahr	Zahl der Fälle mit Lichen sclerosus	Zahl der Fälle mit gemischter Dystrophie	
			absolut	in Prozent
GRIMMER (15)	1974	170	-	45
KAUFMAN et al. (32)	1974	66	18	27
HART et al. (18)	1975	107	37	35
DI PAOLA (44)	1980	155	27	17,4
FRIEDRICH (11)	1985	93	19	20

Die gemischte Dystrophie kann mit und ohne Atypien vorkommen.

In Bezug auf eine eventuelle Karzinomentwicklung gilt die Patientin am ehesten als gefährdet, die bereits bei der ersten Untersuchung histologisch atypische Hyperplasien aufweist (31; 28).

JEFFCOATE und WOODCOCK (29) schätzten die Wahrscheinlichkeit einer Karzinomentwicklung bei diesen Patientinnen auf möglicherweise zehn Prozent.

Übrigens berichtete WEIGAND (57) von einem Mann, der einen Lichen sclerosus et atrophicus mit Hyperplasien an der Glans penis hatte und später ein Plattenepithelkarzinom entwickelte.

Erwähnt werden muß außerdem auch der von DI PAOLA et al. (45) beschriebene Fall einer Frau mit Lichen sclerosus, die sechs Jahre später eine leichte Atypie und weitere zwei Jahre später ein invasives Plattenepithelkarzinom zeigte.

5. 5) Praktische Folgerungen

5. 5. 1) Vorgehen bei Patientinnen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae

Zu der Beziehung zwischen Lichen sclerosus et atrophicus vulvae und Vulvakarzinom sind im wesentlichen zwei Aussagen zu machen:

Erstens: Die große Häufigkeit eines Lichen sclerosus et atrophicus vulvae bei Frauen mit einem Vulvakarzinom deutet auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen. Die Art dieses Zusammenhangs bleibt bislang ungeklärt.

Zweitens: Frauen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae, die unter Behandlung und Beobachtung stehen, bekommen nach Aussage der meisten oben zitierten prospektiven Studien selten ein Karzinom.

Welches praktische Vorgehen ergibt sich nun für den Arzt, der von einer Patientin mit juckenden atrophischen weißlichen Veränderungen an der Vulva aufgesucht wird?

Zunächst besteht der wichtigste Schritt darin, ein Karzinom auszuschließen. Dies ist allein klinisch nicht möglich.

Deshalb sollten multiple Biopsien entnommen und histologisch untersucht werden, wie es von FRIEDRICH (11), HOLZGREVE u. SCHMIDT (21), KAUFMAN u. GARDNER (31) und STENING (51) empfohlen wird. Manche Autoren empfehlen, für die Auswahl der Entnahmestellen die Toluidinblau-Probe zu Hilfe zu nehmen (8; 21).

Die histologische Untersuchung ist außerdem nötig, um die genaue Diagnose zu stellen. Nach der Diagnose richtet sich die Therapie. Für den Lichen sclerosus et atrophicus vulvae gilt heute als wirksamste Behandlungsmethode die lokale Therapie mit zweiprozentigem Testosteronpropionat (9; 12; 31; 39; 40). Mit dieser Therapie wird in den meisten Fällen eine deutliche Besserung der Beschwerden erreicht, die auch histologisch nachweisbar ist.

Wenn gleichzeitig mit dem Lichen sclerosus et atrophicus Hyperplasien auftreten, empfiehlt FRIEDRICH (11) zunächst eine Behandlung mit einer Hydrocortison-haltigen Creme und nach Rückgang der Hyperplasien die oben beschriebene Therapie des Lichen sclerosus et atrophicus.

Wenn außerdem Atypien vorhanden sind, empfehlen KAUFMAN u. GARDNER (31) eine ausgedehnte Exzision der betroffenen Areale und eine histologische Untersuchung der Ränder, um sicher zu gehen, daß keine Atypien zurückgelassen wurden.

Eine Vulvektomie kommt nur in dem seltenen Fall von persistierenden ausgedehnten oder progressiven atypischen Veränderungen in Frage (31; 58).

Ansonsten gilt die Vulvektomie heute als ungeeignet zur Behandlung eines Lichen sclerosus et atrophicus vulvae (11; 29; 31; 51).

Hauptargumente gegen die Vulvektomie sind die hohe Rezidivquote, das seltene Auftreten eines Karzinoms sowie die recht gute Wirksamkeit der konservativen Therapie.

Um die nicht häufigen aber belegten Fälle einer Karzinomentwicklung bei Frauen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae früh zu erkennen, sollten Patientinnen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae in regelmäßigen Abständen (beispielsweise alle sechs Monate)

überwacht werden, insbesondere diejenigen, die bereits bei der ersten Untersuchung Atypien zeigten oder therapieresistent sind. Die Wichtigkeit dieser Überwachung wird von FRIEDRICH (11), HART et al. (18), KAUFMAN u. GARDNER (31), PELISSE et al. (47), STEWING (51) und WALLACE (55) betont.

STEWING (51) empfiehlt, vor Beginn der Behandlung von dem klinischen Befund ein Farbfoto anzufertigen, um eine Basis für den späteren Vergleich zu haben.

Verdächtige Bezirke sind erhabene rötliche, weiße und gelbe Gebiete, Verhärtungen, Fissuren und Ulcerationen (31; 46; 48; 51).

Von solchen Bezirken und von Toluidinblau-positiven Arealen sollten Biopsien entnommen und histologisch untersucht werden.

Bei so behandelten und beobachteten Frauen mit Lichen sclerosus et atrophicus vulvae dürfte die Gefahr der Karzinomentwicklung gering sein und ein sich eventuell doch entwickelndes Karzinom frühzeitig erkannt werden.

5. 5. 2) Zur Früherkennung des Vulvakarzinoms allgemein

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle hatten Beschwerden im Vulvabereich zur Entdeckung des Karzinoms geführt. Häufigstes Symptom waren Jucken und Brennen gewesen.

Die Dauer zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnose des Karzinoms hatte bei 57 Prozent der Patientinnen über drei Monate und bei 26 Prozent mehr als ein Jahr betragen.

Dem steht gegenüber, daß nur 24 Prozent der Frauen mit einem Tumor der Größe T1 zur Therapie erschienen waren, während bei 33 Prozent der Tumor bereits mindestens die Größe T3 erreicht hatte, was eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate bedeutete (1).

Um die Karzinome früher zu erkennen und eine Verbesserung der Überlebensrate zu erreichen sind zwei Dinge wichtig:

Erstens wäre es gut, wenn möglichst viele und insbesondere die älteren Frauen darüber aufgeklärt würden, daß es wichtig für sie ist, bei Beschwerden im Vulvabereich frühzeitig einen Arzt aufzusuchen und zwar aus mehreren Gründen: einerseits ist oft eine Erleichterung der Beschwerden möglich; andererseits kann doch einmal ein Karzinom dahinterstecken; und vielleicht ist sogar beispielsweise durch die Behandlung eines Lichen sclerosus et atrophicus zusätzlich eine Vorbeugung gegen eine eventuelle Karzinomentstehung möglich.

Zweitens ist es wichtig, daß der Arzt, der von einer Patientin mit Beschwerden im Vulvabereich aufgesucht wird, grundsätzlich die Vulva genau untersucht und, obwohl es sich beim Vulvakarzinom um eine sehr seltene Erkrankung handelt (30), an diese Möglichkeit denkt. Verdächtige Bezirke (siehe oben) müssen histologisch abgeklärt werden.

Einen interessanten neuen Aspekt bieten zwei Arbeiten von NAUTH (41; 42) über die zytologische Krebsvorsorge am äußeren Genitale.

NAUTH fand verschiedene Kriterien, nach denen er die bei gutartigen und bei bösartigen Erkrankungen der Vulva abgeschilferten Hornzellen gut unterscheiden konnte. Möglicherweise ist dies eine Hilfsmethode, die in der Zukunft zur Früherkennung des Karzinoms nützlich sein kann.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Bei 61 von 93 Patientinnen mit einem primären Plattenepithelkarzinom der Vulva (66%) bestand gleichzeitig klinisch der Verdacht auf einen Lichen sclerosus et atrophicus vulvae; histologisch wurde ein Lichen sclerosus et atrophicus vulvae bei 41 von 67 Patientinnen (61%) nachgewiesen. Von diesen hatten 20 (49%) Dysplasien im Bereiche des Lichen sclerosus et atrophicus.

Bei den Frauen mit klinisch multilokulärem Karzinom (24% der untersuchten Vulvakarzinompatientinnen) und denjenigen mit klinisch unilokulärem Karzinom wurde ein Lichen sclerosus et atrophicus histologisch ähnlich häufig diagnostiziert (in 60% und in 61%).

Die praktischen und theoretischen Schwierigkeiten, die Art des Zusammenhangs zwischen Vulvakarzinom und Lichen sclerosus et atrophicus zu klären, wurden im klinischen und im histologischen Bereich erörtert; für die Praxis gilt weiterhin die Erkenntnis, daß Patientinnen mit einem Lichen sclerosus et atrophicus vulvae, die unter Behandlung und regelmäßiger Überwachung stehen, in Bezug auf eine Karzinomentstehung gering gefährdet sind.

91 Prozent der Patientinnen litten unter Beschwerden im Vulvabereich, 68 Prozent unter Jucken und Brennen. Die Dauer zwischen Symptombeginn und der Diagnose des Karzinoms hatte bei 26 Prozent der Frauen über ein Jahr betragen. Im Hinblick auf die Früherkennung des Vulvakarzinoms allgemein muß betont werden, wie wichtig es ist, bei einer Patientin, die über Jucken und Brennen im Vulvabereich klagt, grundsätzlich eine eingehende Untersuchung des Lokalbefundes vorzunehmen.

Anhang: Photographien

1) typischer Lichen sclerosus et atrophicus



Bild 1: typischer Lichen sclerosus et atrophicus mit atrophischem Epithel, homogener subepidermaler Zone und darunterliegendem bandförmigen Infiltrat (ca 80 x).

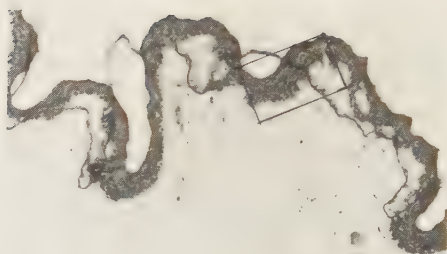


Bild 2: Lichen sclerosus
et atrophicus (ca 80 x).

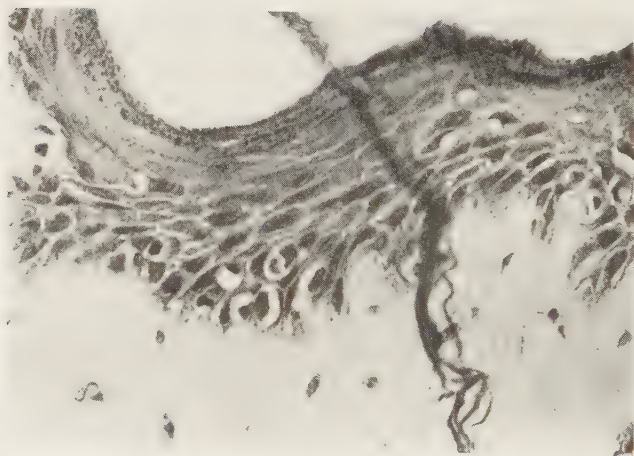


Bild 3: Ausschnitt aus Bild 2, Epithel (ca 510 x).

2) Lichen sclerosus et atrophicus mit Dysplasie



Bild 4: Lichen sclerosus et atrophicus mit leichter Dysplasie

(ca 200 x).



Bild 5: Lichen sclerosus et atrophicus mit homogenem subepidermalen Bindegewebe, darunterliegendem Infiltrat und leichter bis mäßiger Dysplasie im Epithel (ca 200 x).

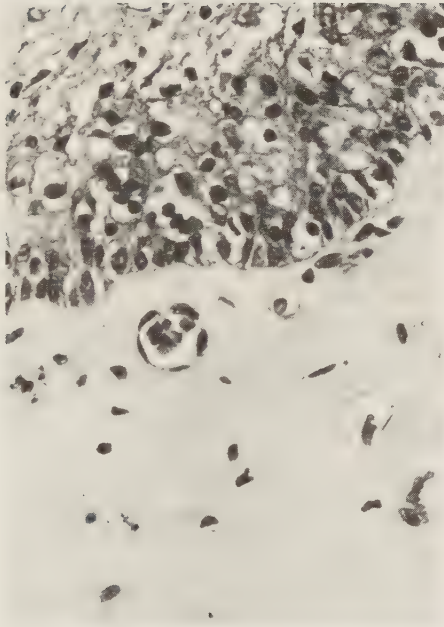


Bild 6: Lichen sclerosus et atrophicus mit mittelschwerer Dysplasie bei derselben Patientin wie in Bild 5 (ca 510 x).

Bild 7: Lichen sclerosus
et atrophicus mit mittel-
schwerer bis schwerer
Dysplasie (ca 130 x).

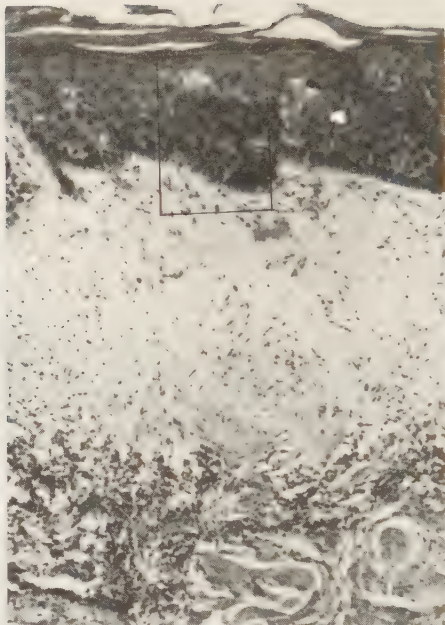
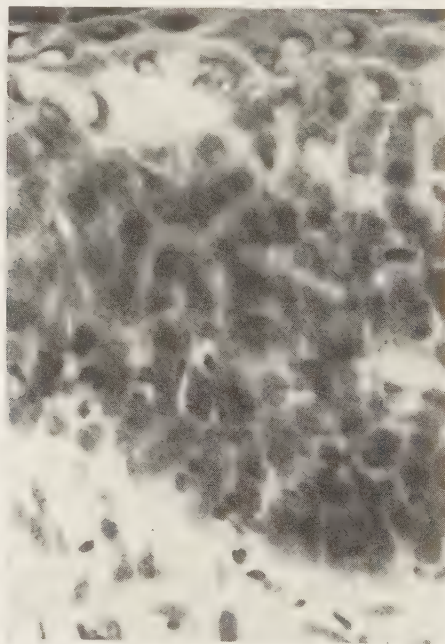


Bild 8: Ausschnitt aus
Bild 7, mittelschwere
bis schwere Dysplasie
(ca 510 x).



Literaturverzeichnis

- 1) Albrich W, Götz A, Stein G, Schubert-Fritschle G, Waidelich W: Die Behandlung des Vulvakarzinoms an der Frauenklinik der Universität München im Klinikum Großhadern von 1973 bis 1984. Gynäk. Rdsch. 1985; 25 suppl. 2: 171-173.
- 2) Balus L: Lichen sclerosus et atrophicus der Vulvagegend als präcanceröser Zustand. Hautarzt 1971; 22: 199-203.
- 3) Böttger H, Dittmann E: Pruritus, Kraurosis vulvae und Vulvakarzinom. Geburtshilfe Frauenheilkd 1957; 12: 1097-1109.
- 4) Breisky A: Über Kraurosis vulvae, eine wenig beachtete Form von Hautatrophie am pudendum muliebre. Z Heilkd 1885; 6: 69-80.
- 5) Buscema J, Stern J, Woodruff J D: The significance of the histologic alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 902-909.
- 6) Dickie R J, Horne C H W, Sutherland H W, Bewsher P D, Stankler I: Direct evidence of localised immunological damage in vulvar lichen sclerosus et atrophicus. J Clin Pathol 1982; 35: 1395-1397.
- 7) Eng A M, Jacobs R A: Lichen sclerosus et atrophicus and squamous cell carcinoma. J Cutaneous Pathol 1980; 7: 123-124.

- 8) Friedrich E G: Lichen sclerosus. J Reprod Med 1976; 17: 147-154.
- 9) Friedrich E G: Therapeutic principles and techniques. Clin Obstet Gynecol 1978; 21: 973-989.
- 10) Friedrich E G: Die dystrophen Veränderungen im Bereich der Vulva. Vortrag 8. Erkrankungen der Vulva. Fortbildungstagung der I. Frauenklinik der Universität München. München, 11. 5. 1984.
- 11) Friedrich E G: Vulvar dystrophy. Clin Obstet Gynecol 1985; 28: 178-187.
- 12) Friedrich E G, Kalra P S: Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. N Engl J Med 1984; 23: 488-491.
- 13) Godeau G, Frances C, Hornebeck W, Brechemier D, Robert L: Isolation and partial characterization of an elastase-type protease in human vulva fibroblasts: its possible involvement in vulvar elastic tissue destruction of patients with lichen sclerosus et atrophicus. J Invest Dermatol 1982; 78: 270-275.
- 14) Gosling J R G, Abell M R, Drolette B M, Loughrin T D: Infiltrative squamous cell (epidermoid) carcinoma of the vulva. Cancer 1961; 14: 330-343.

- 15) Grimmer H: Kraurosis vulvae (Lichen sclerosus et atrophicus vulvae)
In: Grimmer H: Gut- und bösartige Erkrankungen der Vulva, Klinik und Histologie. Band 1. Grosse Verlag Berlin 1974, S. 63-118.
- 16) Harrington C I, Dunsmore I R: An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus et atrophicus. Br J Dermatol 1981; 104: 563-566.
- 17) Harrington C I, Gelsthorpe K: The association between lichen sclerosus et atrophicus and HLA-B40. Br J Dermatol 1981; 104: 561-562.
- 18) Hart W R, Norris H J, Helwig E B: Relation of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to the development of carcinoma. Obstet Gynecol 1975; 45: 369-377.
- 19) Hohlweg-Majert P, Bauknecht H, Ubl A, Czernobilsky B: Carcinoma of the vulva. Eur J Gynaec Oncol 1983; IV 1: 1-5.
- 20) Holt P J A, Darke C: HLA antigens and Bf allotypes in lichen sclerosus et atrophicus. Tissue Antigens 1983; 22: 89-91.
- 21) Holzgreve W, Schmidt E H: Operative Behandlung des therapie-refraktären Pruritus vulvae bei Lichen sclerosus. Med Welt 1982; 33: 1323-1326.

- 22) Huber H: Das primäre Karzinom der Vulva. Ein Beitrag zur Entstehung und Behandlung. Arch Gynäkol 1950; 179: 1-29.
- 23) Hyman A B, Falk H C: White lesions of the vulva. Obstet Gynecol 1958; 12: 407-413.
- 24) International Society for the Study of Vulvar Disease. Committee on Terminology: New nomenclature for vulvar disease. Obstet Gynecol 1976; 47: 122-124.
- 25) Iversen T, Aalders J G, Christensen A, Kolstad P: Squamous cell carcinoma of the vulva: a review of 424 patients, 1956 - 1974. Gynecol Oncol 1980; 9: 271-279.
- 26) Janovski N A: Classification of dysplastic and premalignant lesions of the vulva with histologic and histochemical considerations. Int J Gynaecol Obstet 1970; 8: 581-586.
- 27) Janovski N A, Ames S: Lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a poorly understood disease entity. Obstet Gynecol 1963; 22: 697-708.
- 28) Jeffcoate T N A: Chronic vulval dystrophies. Am J Obstet Gynecol 1966; 95: 61-74.

- 29) Jeffcoate T N A, Woodcock A S: Premalignant conditions of the vulva, with particular reference to chronic epithelial dystrophies. *Br Med J* 1961; 2: 127-134.
- 30) Kaiser R, Pfleiderer A: Lehrbuch der Gynäkologie. 15. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 1985.
- 31) Kaufman R H, Gardner H L: Vulvar dystrophies. *Clin Obstet Gynecol* 1978; 21: 1081-1106.
- 32) Kaufman R H, Gardner H L, Brown D, Beyth Y: Vulvar dystrophies: an evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 363-367.
- 33) Kaufman R H, Woodruff J: Historical background in developmental stages of the new nomenclature. *J Reprod Med* 1976; 17: 133-136.
- 34) Lavery H A, Pinkerton J H M, Middleton D: HLA tissue typing and chronic vulval dystrophy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 694-696.
- 35) Locatelli F, Scarselli G, Branconi F, Citernesì A, Tantintì C, Vallecchi C, Savino L: Pre-neoplastic lesions of vulvar cancer. *Eur J Gynaec Oncol* 1983; IV 2: 102-106.
- 36) Mabuchi K, Bross D S, Kessler I I: Epidemiology of cancer of the vulva. A case-control study. *Cancer* 1985; 55: 1843-1848.

- 37) Mc Adams A J, Kistner R W: The relationship of chronic vulvar disease, leukoplakia, and carcinoma in situ to carcinoma of the vulva. Cancer 1958; 11: 740-757.
- 38) Mc Kay M: Vulvodynia versus pruritus vulvae. Clin Obstet Gynecol 1985; 28: 123-133.
- 39) Nauth H F: Zur lokalen Testosterontherapie des Lichen sclerosus der Vulva. Geburtsh Frauenheilkd 1982; 42: 476-481.
- 40) Nauth H F: Vulvadystrophie - Konservative Behandlungsmaßnahmen. Dtsch Ärzteblatt Ausgabe B 1984; 13: 989-992.
- 41) Nauth H F: Quantitative und qualitative Strukturanalyse der bei normalen, benignen, präkanzerösen und malignen Vulvaläsionen exfoliierten Zellen. Geburtsh Frauenheilkd 1984; 44: 485-494.
- 42) Nauth H F, Schilke E: Die zytologische Krebsvorsorge am äußeren weiblichen Genitale. Morphologische Studie an einem großen Untersuchungsgut. Geburtsh Frauenheilkd 1982; 42: 739-746.
- 43) Oberfield R A: Lichen sclerosus et atrophicus and kraurosis vulvae Arch Dermatol 1961; 83: 806-815.
- 44) Di Paola G R: The problem of the so-called precancerous lesions of the vulva. Ten years of prospective experience. Eur J Gynaecol Oncol 1980; 1: 20-28.

- 45) Di Paola G R, Leverone N G R, Belardi M G: Recurrent vulvar malignancies in an 11-year prospectively followed vulvar dystrophy: a gynecologist's permanent concern. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 120-121.
- 46) Parmley T H: Screening techniques for vulvar and vaginal lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1979; 22: 683-688.
- 47) Pelisse M, Fischesser D, Moyal M, Lessana-Leibowitch M, Hewitt J, Enjolras O, Escande J P: Lichen scléreux vulvaire (LSV) infantile. (Vingt-deux observations). *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111: 741-742.
- 48) Ridley C M: Atrophic conditions and the development of malignancy. In: Ridley C M: *The vulva: major problems in dermatology*. Vol 5. W B Saunders Co. Ltd, London 1975. S. 181.
- 49) Sachs L: *Statistische Methoden*. 5. Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1982.
- 50) Sanchez N P, Mihm M C: Reactive and neoplastic epithelial alterations of the vulva. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 378-388.
- 51) Stening M: *Cancer and related lesions*. MTP press limited International Medical Publishers 1980.

- 52) Taussig F J: Leukoplakia and cancer of the vulva. Arch Dermatol Syphilol 1930; 21: 431-445.
- 53) Taussig F J: Cancer of the vulva. An analysis of 155 cases (1911 - 1940). Am J Obstet Gynecol 1940; 40: 764-779.
- 54) Terruhn V: Lichen sclerosus et atrophicus vulvae bei Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 1981; 129: 484-485.
- 55) Wallace H J: Lichen sclerosus et atrophicus. Trans St John's Hosp Dermatol Soc 1971; 57: 9-30.
- 56) Weghaupt K: Präkanzeröse Veränderungen der Vulva, ihre Symptomatik und Therapie. Wien Med Wochenschr 1965; 115: 974-978.
- 57) Weigand D A: Lichen sclerosus et atrophicus, multiple dysplastic keratoses, and squamous-cell carcinoma of the glans penis. J Dermatol Surg Oncol 1980; 6: 45-50.
- 58) Woodruff J D: Vulvar atypia and carcinoma in situ. J Reprod Med 1976; 17: 155-163.
- 59) Woodruff J D, Friedrich E G: The vestibule. Clin Obstet Gynecol 1985; 28: 134-141.

Lebenslauf

Name: Friederike Christine Haug

geboren: am 10. September 1960 in Ludwigsburg

Eltern: Dr. Dieter Haug, Diplom-Volkswirt
Hannelore Haug, geborene Keßler

Schulbesuch: 1966 - 1979

Grundschule: 1966 - 1970 in Waiblingen

Gymnasium: 1970 - 1972 in Waiblingen
1972 - 1979 in Kirchheim/Teck

Abitur: Mai 1979 in Kirchheim/Teck

Studium der Medizin: Herbst 1979 bis Herbst 1985

WS 1979 und SS 1980: an der RWTH Aachen

WS 1980 bis SS 1982: an der Universität Tübingen
August 1981: Ärztliche Vorprüfung
August 1982: 1. Teil der Ärztl. Prüfung

WS 1982 bis SS 1984: an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
August 1984: 2. Teil der Ärztl. Prüfung

Oktober 1984 bis September 1985: Praktisches Jahr am
Diakonissenkrankenhaus in Stuttgart (Lehrkrankenhaus
der Universität Tübingen); Wahlfach: Gynäkologie
Oktober und November 1985: 3. Teil der Ärztl. Prüfung

Approbation: am 18. November 1985

danach Fertigstellung der Dissertation



dissertationsdruck · vervielfältigungen
f. u. t. müllerbader
Forststraße 18 · 7024 Filderstadt 4 (Plattenhardt)
Telefon (07 11) 77 15 67